

*Bronchiolitis obliterans and severe asthma*

Meire K. Komatsu<sup>1</sup>, Márcia C. Mallozi<sup>1</sup>, G. F. Rimarcs<sup>2</sup>, José Ernesto Succi<sup>3</sup>, Pedro L. R. Crotti<sup>3</sup>, Henrique Lederman<sup>4</sup>, Dirceu Solé<sup>1</sup>, Charles K. Naspitz<sup>1</sup>

1 - Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria;

2 - Disciplina de Patologia Clínica - Departamento de Patologia;

3 - Disciplina de Cirurgia do Tórax - Departamento de Cirurgia;

4 - Departamento de Diagnóstico por Imagem. Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

**RESUMO**

**Objetivo:** Apresentar o caso de paciente adolescente portador de bronquiolite obliterante (BO), tratado como asma grave de difícil controle.

**Método:** O paciente foi submetido a avaliação clínica e laboratorial por: testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, avaliação da imunidade humoral *in vitro*, dosagem dos níveis séricos de IgE total, radiologia simples do tórax, pesquisa de refluxo gastroesofágico, tomografia computadorizada de tórax e biópsia pulmonar a céu aberto.

**Resultados:** Além de dispnéia associada a sibilância, o paciente apresentava-se com baqueteamento dos dedos e deformidade torácica (aumento do diâmetro ântero-posterior), cianose discreta de extremidades, hipoxemia à gasometria arterial, e insuficiência ventilatória de tipo misto à espirometria, sem resposta a broncodilatadores. A presença de bronquiectasias cilíndricas centrais com espessamento de paredes brônquicas e áreas de hiperinsuflação entremeadas com áreas normais à radiologia simples e à tomografia computadorizada, sugeriram o diagnóstico de BO confirmado por biópsia pulmonar. Instituído tratamento com corticosteroides orais e inalados, houve melhora subjetiva do paciente sem, no entanto, terem ocorrido mudanças substanciais à espirometria.

**Conclusão:** A investigação de outras possibilidades diagnósticas deve sempre estar em mente na presença de paciente com quadro de asma grave e com resposta inadequada aos tratamentos habituais.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1998; 21(4):122-127 asma grave, bronquiolite obliterante, criança, asma corticosteroide dependente.

**ABSTRACT**

**Objective:** Present an adolescent with the diagnosis of bronchiolitis obliterans (BO), treated as noncon-trolled severe

Os fatores predisponentes para o desenvolvimento da BO no adulto são: inalação de substâncias irritantes, exposição aos óxidos de nitrogênio e a outras substâncias químicas, quadros infecciosos como a tuberculose e algumas viroses respiratórias<sup>3</sup>.

Na criança esses fatores não foram totalmente identificados. Em geral, a BO ocorre como complicação de uma infecção viral do trato respiratório. Documentou-se a sua ocorrência após a infecção pelos vírus do sarampo, da influenza tipo A, adenovirus tipos 3, 7 e 21, sincicial respiratório<sup>9, 10</sup> e pelo *Mycoplasma pneumoniae*<sup>11</sup>. Em menor escala, a BO também tem sido associada à infecção pelos vírus do herpes simples, HIV-1, vírus da citomegalia e da rubéola; à *Klebsiella spp*, ao *Haemophilus influenzae*, à *Bordetella pertussis*, ao *Mycobacterium chelonae*, à *Nocardia asteroides*, ao *Cryptococcus neoformans* e ao *Pneumocystis carinii*<sup>12</sup>.

A aquisição de drogas imunossupressoras potentes e o avanço da imunologia na área dos transplantes de órgãos, tem permitido a realização destes de modo mais freqüente, o que vem ocorrendo com os de coração-pulmão. Em decorrência disso, complicações começaram a ocorrer e entre elas a BO é uma das mais temidas<sup>2</sup>. Na criança, o transplante pulmonar ainda é um procedimento não muito bem estabelecido. Estudos prospectivos de crianças receptoras de transplante pulmonar apontam a ocorrência de BO como complicação tardia em 27% deles e sendo responsabilizada por 64% das mortes mais tardias<sup>13</sup>. A associação entre BO e infiltrado linfocítico em brônquios e bronquíolos foi documentada em amostras de pulmões, obtidas por biópsia ou necrópsia, de receptores de transplante pulmonar<sup>14</sup>, pacientes com imunodeficiências primárias<sup>15</sup> e doenças de auto-imunidade<sup>16</sup>.

Número aumentado de linfócitos T, sobretudo CD8+ foi observado no lavado broncoalveolar de adultos com BO

*asthmatic.*

**Method:** *A complete allergic, immunologic, and radiologic study was performed: skin prick tests with common allergens, serum IgE level, evaluation of humoral immunity, chest X-ray, gastroesophageal reflux study, thorax computed tomography (CT) and open lung biopsy.*

**Results:** *The patient was in constant wheezing and dyspnea; there was thoracic deformity, true clubbing of the fingers, discrete cyanosis of the limbs extremities; an arterial hypoxemia was associated to a ventilatory insufficiency (mixed type), without response to bronchodilators. The presence of central cylindrical bronchiectasis (detected by X-ray and CT, suggested the diagnosis of BO, which was confirmed by a lung biopsy. The treatment with oral and inhaled corticosteroids was associated with a subjective clinical improvement and no changes in the pulmonary function studies.*

**Conclusion:** *In any patient with severe asthma not controlled by usual management, other diagnosis must be searched.*

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 1998; 21(4):122-127 severe asthma, bronchiolitis, obliterans bronchiolitis, child, corticoid-dependent-asthma.*

## Introdução

Cerca de 3 a 5% dos pacientes asmáticos atendidos em serviços especializados são portadores de formas graves, que se caracterizam pela presença de sintomas contínuos e noturnos freqüentes, atividade física limitada, exacerbações agudas freqüentes, e medidas do pico de fluxo expiratório (PFE) abaixo de 80% do previsto<sup>1</sup>. Muitas vezes, a dificuldade de manejo, aliada a um curso clínico inconsistente com o de asma, nos obriga a investigar outras doenças capazes de mimetizá-la. Em geral, essas doenças não apresentam resposta adequada a agentes broncodilatadores habituais<sup>2</sup>.

A bronquiolite obliterante (BO) é uma doença rara em crianças e se caracteriza por limitação do fluxo aéreo, causada por obstrução parcial ou total dos brônquios e bronquíolos, secundária a fibrose que se segue à lesão aguda do trato respiratório inferior, normalmente causada por infecção viral. Em adultos a inalação de substâncias irritantes e de agentes químicos têm sido associadas à BO<sup>3</sup>.

Neste trabalho apresentamos o caso de um adolescente com BO e que vinha sendo tratado como portador de asma de difícil controle, salientando os dados de história clínica, achados de exames físico e de laboratório bem como o seu tratamento.

## Apresentação do caso

CCS, 14 anos, masculino, branco, natural e procedente de São Paulo, procurou a Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de

idiopática, quando comparado ao de normais. Empregando-se citometria de fluxo, documentou-se serem esses linfócitos S6F1+ (marcador de linfócitos T citotóxicos ativados), o que reforça a participação de disfunção imunológica na etiopatogenia da BO<sup>17</sup>. Por outro lado, em pacientes receptores de transplante pulmonar, observou-se entre os com BO a presença de número aumentado de neutrófilos e dos níveis de interleucina (IL) 8. Posteriormente, demonstrou-se que a IL-8 estava associada a células da musculatura lisa actino-positivas presentes na região peribrônquica. Estudos complementares comprovaram ser a IL-8 quimioatraente para os neutrófilos. Essas alterações foram documentadas em proporções menos significativas entre os transplantados e que não evoluíram com BO<sup>18</sup>.

A BO foi descrita em alguns pacientes com ataxia telangiectasia associada a: linfopenia, hipogamaglobulinemia e depressão da resposta de células T (cultura mista e fitohemaglutinina). A expressão dos antígenos de classe II em epitélio bronquial foi documentada em todos eles. A presença de infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, pelo vírus da Citomegalia e por *Pseudomonas aeruginosa*, documentada nesses pacientes sugere que a BO seja secundária à disfunção imune<sup>19</sup>.

O quadro clínico da BO é variável na dependência da sua etiologia. Manifestações em período neonatal precoce foram documentadas em um recém-nascido e atribuídas a provável infecção intrauterina<sup>7</sup>. Habitualmente, podem ser identificados três estágios evolutivos. A fase inicial corresponde à de um quadro de resfriado intenso, acompanhado por tosse, mal estar geral e febre. Eventualmente, cianose e dor torácica podem ocorrer. Segue-se a essa fase uma de aparente melhora dos sintomas e posterior piora da dispnéia, da tosse, da expectoração e dos sibilos. Em situações especiais pode evoluir rapidamente para falência respiratória e morte. Nos indivíduos receptores de transplante pulmonar, em geral o óbito é precipitado pela associação da BO à infecção<sup>13</sup>.

A persistência de tosse e dispnéia, assim como de sibilos e estertores generalizados à ausculta pulmonar em paciente com história sugestiva e a ausência de resposta aos agentes broncodilatadores inalados reforçam a suspeita clínica da BO. A avaliação laboratorial, em geral, não é característica. Entretanto, alguns padrões radiológicos são apontados como sugestivos: pulmão hiperluzente de volume reduzido ou normal, unilateral ou bilateral, ou padrão misto de atelectasia, área hiperluzente e espessamento peribronquial<sup>20</sup>. Infiltrados pulmonares difusos às vezes intensos, podem simular quadro radiológico compatível com tuberculose miliar<sup>21</sup>. Além das alterações documentadas à radiologia simples do tórax, a tomografia computadorizada do pulmão (cortes finos) pode demonstrar a presença de bronquiectasias cilíndricas e centrais, altamente sugestivas de BO<sup>22, 23</sup>. A biópsia pulmonar é o exame confirmatório, todavia não essencial para o seu diagnóstico.

Medicina, com história de "chiado" no peito de início aos dois anos de idade e associado a pneumonia. Nessa ocasião foi hospitalizado por seis meses, sendo 15 dias em unidade de terapia intensiva. Desde então tem apresentado crises quinzenais de "chiado" e dispnéia intensas, sendo várias vezes hospitalizado. Entre as crises, referia manter-se sintomático, apresentando tosse noturna e aos pequenos esforços. Refere alívio dos sintomas com o emprego de agentes b2-agonista, inalados ou por via oral e refere utilizar corticosteroides orais ou inalados, por curtos períodos de tempo. Nega obstrução nasal e eczema. Sua mãe é asmática e seu pai e três irmãos são saudáveis; tem boa condição sócio-econômica.

Ao exame físico apresentava como dados relevantes: boa adequação pondo-estatural (peso = 48 kg, estatura = 164 cm, adequação P/E = 92,3%), normotenso, taquipneico (44 movimentos respiratórios/minuto), baqueteamento dos dedos com discreta cianose de extremidades, tórax em barril com aumento do diâmetro ântero-posterior, presença de sibilos e estertores subcrepantes generalizados.

A investigação laboratorial da imunidade humoral foi normal bem como a IgE total sérica (110 UI/ml). A pesquisa de IgE específica (testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para alérgenos inaláveis e alimentos) foi negativa e a dosagem de sódio e cloro no suor (duas amostras) foi normal. Tanto o teste cutâneo com PPD (1:10.000) quanto a pesquisa de BK em escarro (três amostras) foram negativos.

A avaliação por imagem revelou: radiografia simples do tórax com hiperinsuflação pulmonar, inversão da cúpula diafragmática, "pectus carinatus", áreas de microatelectasias (figura 1) e ausência de malformações ou presença de refluxo gastroesofágico esôfago-estômago-duodenografia. A gasometria de sangue arterial em ar ambiente revelou: pH = 7,4; pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg; pO<sub>2</sub> = 67mmHg; HCO<sub>3</sub> = 24 mEq/L; SatO<sub>2</sub> = 93%; BE = 0. Nessa ocasião o seu volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) era de 27%, a capacidade vital forçada (CVF) de 22% e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF25-75%) de 14% dos valores previstos para estatura e sexo<sup>4</sup>.

Iniciou tratamento com agente b2-agonista de ação prolongada, dipropionato de beclometasona (1000 mcg/dia) e corticosteroide sistêmico (1mg/kg em dias alternados) sendo a seguir acompanhado quinzenalmente para reajuste das doses dos corticosteroides. Embora afirmasse melhora clínica, mantinha provas espirométricas inalteradas: insuficiência ventilatória do tipo misto com predomínio obstrutivo de grau intenso e sem resposta a b2-agonista inalado. À tomografia computadorizada observou-se brônquios dilatados com parede espessada, bronquiectasias cilíndricas e centrais, distúrbio de ventilação-perfusão, áreas hiperinsufladas entremeadas por áreas normais, sugestivo de BO (figura 2). Realizou biópsia pulmonar que revelou bronquíolo terminal com parede irregular, espessada e com proliferação de tecido conjuntivo fibroso em região subepitelial e áreas de erosão epitelial, confirmando o diagnóstico de BO associada a enfisema focal (figura 3).

O tratamento da BO não é específico. Apesar de amplamente utilizados, não há evidências da eficácia dos corticosteroides, ou mesmo de drogas imunossupressoras na prevenção da doença ou da sua reversão após o quadro já estar estabelecido<sup>12,22</sup>.

Um paciente com chiado de repetição, não responsivo aos broncodilatadores habituais, deve ser avaliado com relação a diagnósticos alternativos da asma. A presença de história familiar positiva de asma, e a resposta clínica discreta apresentada por nosso paciente após a instituição de tratamento com agentes broncodilatadores foi em parte justificativa pelo retardo no diagnóstico da BO. Entretanto, a presença de sinais ao exame físico, habitualmente não associados à asma, bem como a ausência de melhora espirométrica aos agentes b2 agonistas inalados, permitem de modo muito seguro concluir-se por outro diagnóstico.

## Referências bibliográficas

1. Nickas RA. *National and International Guidelines for the diagnosis and treatment of Asthma*. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3: 51-55.
2. Go OR, Martin TR, Lester MR. A wheezy infant unresponsive to bronchodilators. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78: 449-456.
3. Azirad H, Polgar G, Borns PF, Chatten J. Bronchiolitis obliterans. *Clin Pediat* 1975;14: 572-584.
4. Polgar G, Promadhat V. *Pulmonary function testing in children*. Philadelphia, 1971, WB Saunders Co. 273p.
5. Lange W. Ueber eine eigentümliche erkrankung der kleinen bronchien und bronchiolen (bronchitis et bronchiolitis obliterans). *Deutsch Arch Klin Med* 1901;70: 342-64.
6. LaDue J. Bronchiolitis fibrosa obliterans. *Arch, Intern Med* 1941;68: 663.
7. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988;93: 460-66.
8. Penn CC, Liu C. Bronchiolitis following infection in adults and children. *Clin Chest Med* 1993;14: 645-53.
9. Becroft DMO. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of Adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol* 1971; 24: 72-82.
10. Wenman WM, Pagtakhan RD, Reed MH, Chernick V, Albritton W. Adenovirus bronchiolitis in Manitoba 1982;5: 605-9.
11. Prabhu MB, Barber D, Cockcroft DW. Bronchiolitis obliterans and *Mycoplasma pneumoniae*. *Respir Med* 1991;85: 535-37.
12. Panitch HB, Callahan CW, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 715-31.
13. Sweet SC, Spray TL, Huddleston CB, Mendeloff E, Canter CE, Balzer DT et al. Pediatric lung transplantation at St Louis Children's Hospital, 1990-1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: 1027-35.
14. Badizadegan K, Perez-Atayde AR. Pathology of lung allografts in children and young adults. *Hum Pathol* 1997;28: 704-13.
15. Wheeler W, Kuracheck S, McNamara J, Fugate J, Hoogenhous N. Consequences of hypogammaglobulinemia and steroid therapy in severe broncho-pulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996;22: 96-100.
16. King TE. Overview of bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14: 607-10.
17. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14: 611-21.
18. Kusumoto H, Kunisawa A, Kuriyama Y, Yone-maru M, Nakano M, Ichinose Y et al. Subsets of lymphocytes in bronchoalveolar-lavage fluid from patients with idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Nippon-KyobuShikkan Gakkai Zasshi* 1996;34: 529-35.
19. Ito M, Nagakawa A, Hirabayashi N, Asai J. Bronchiolitis obliterans in ataxiatelangiectasia. *Virchows-Arch* 1997;430: 131-7.
20. Chang AB, Masei JP, Masters B. Postinfectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol* 1998;28: 23-9.
21. Niggemann B, Klettke U, Magdorf K, Wahn U. Two cases of pulmonary tuberculosis presenting with unilateral pulmonary hyperinflation in infancy. *Eur J Pediatr* 1995;154: 413-5.
22. DiGiorgio B, Lynch JP, Martinez FJ, Flint A, Whyte RI, Iannettoni MD et al. Bronchoalveolar lavage neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation: role of IL-8. *J Immunol* 1996;157: 4194-202.

Durante o seu acompanhamento vem recebendo corticosteroide inalado e por via oral, se mostrando capaz de realizar tarefas de média intensidade, bem como praticando esportes.

### Discussão

A BO foi descrita pela primeira vez em 1921 por Lange<sup>5</sup>. Sua frequência inicialmente foi apontada como muito baixa. Em estudo retrospectivo, analisando-se mais de 42.000 necrópsias realizadas em um período de 42 anos, apenas um caso de BO foi diagnosticado<sup>6</sup>. Mais recentemente, avaliando-se um número total de quase 3.000 necrópsias realizadas entre 1960 e 1985, Hardy et al<sup>7</sup> observaram 19 casos.

Uma variedade de agentes físicos, químicos e infecciosos têm sido responsabilizados como fatores etiopatogênicos da BO. À agressão e ao dano epitelial respiratório, provocados por esses fatores, segue-se obstrução cicatricial da árvore respiratória, sendo a necrose e fibrose da parede brônquica as suas características principais. Os brônquios terminais e os bronquíolos têm o lúmen ocupado por projeções concêntricas ou polipóides da mucosa ou submucosa, seguidas por cicatrização e obstrução. A obstrução brônquica dificulta a ventilação pulmonar, há absorção do ar retido no pulmão, atelectasia, retenção de secreções, inflamação, bronquiectasias e fibrose<sup>8</sup>.

23. Hansell DM, Rubens MB, Padley SPG, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Chest* 1997;99: 721-726

### Endereço para correspondência

Dirceu Solé

Av. Paes de Barros 844, apto 61

03114-000 - São Paulo - SP

Tel/fax: (011) 570.1590



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.

Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000