

DOENÇA DO PARÊNQUIMA PULMONAR CAUSADA PELO CITOMEGALOVÍRUS – RELATO DE CASO

DISEASE OF THE PULMONARY PARENCHYMA CAUSED BY CYTOMEGALOVIRUS - CASE REPORT

JOÃO ROBERTO RESENDE **FERNANDES**¹, IVY MENEZES **MONTEIRO**², DANIEL ALMEIDA DA **COSTA**^{3*}, LÍVIA CRISTINA DE MELO **PINO**⁴, GIOVANNA LIMA **VAZ**⁵, GABRIEL FERREIRA **LIMA**⁶, THYAGO BACELAR **VIEIRA**⁷, PEDRO KOZLOWSKY DE **ALENCAR**⁸, LUIZ FELIPE HISSE DECASTRO **MORAES**⁹, CAMILA DE OLIVEIRA **CONCEIÇÃO**¹⁰, LAMARA LAGUARDIA VALENTE **ROCHA**¹¹

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 2. Médica Pneumologista. Docente do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 3. Médico pediatra e Alergista, Mestre em Ciências da Reabilitação pelo Centro Universitário de Caratinga, Docente do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 4. Médica Dermatologista. Docente do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 5. Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 6. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 7. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 8. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 9. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 10. Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de medicina de Valença; 11. Professora e Pesquisadora do Centro de Estudos em Biologia do Instituto de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Caratinga, Doutora em Biologia Molecular e Estrutural pela Universidade Federal de Viçosa.

* FAA - Fundação Educacional D. André Arcoverde | Centro de Ensino Superior de Valença. R. Sargento Vítor Hugo, 161, Fátima, Valença, Rio de Janeiro. acosftta25@gmail.com

Recebido em 11/01/2017. Aceito para publicação em 10/03/2017

RESUMO

O termo doença intersticial pulmonar (DIP), designa um grupo heterogêneo e numeroso de doenças caracterizadas pela deposição de matriz extracelular e/ou pelo desenvolvimento de infiltrados celulares em estruturas distais aos bronquíolos terminais, os espaços aéreos. O citomegalovírus (CMV) é um vírus pertencente ao grupo herpes. Entre as doenças pulmonares intersticiais encontramos a pneumonia por citomegalovírus na qual o tratamento consiste na administração de drogas antivirais que agem de forma virustática. Relato de caso de paciente E.S, da raça negra, 49 anos, residente de Valença RJ, com quadro de DIP, associado à biópsia pulmonar que apresentou quadro histológico compatível com infecção por vírus de inclusão citomegálica e anticorpo IgG reativo para citomegalovírus no exame de sangue. As situações envolvidas no caso aqui descrito são de suma importância para que se possa demonstrar as chances de Pneumonias Intersticiais correlacionadas a infecção pelo Citomegalovírus na prática clínica, assim como as condutas envolvendo a patologia estudada.

PALAVRAS-CHAVE: Pneumonia, citomegalovírus, doença do parênquima pulmonar, relato de caso

ABSTRACT

The term interstitial lung disease, refers to a large and heterogeneous group of diseases characterized by deposition of extracellular matrix and / or the development of cellular infiltrates in distal structures referring to the terminal bronchioles, the

airspace. Cytomegalovirus (CMV) is a virus belonging to the herpes group. Among the large group of interstitial lung diseases we can find the Cytomegalovirus pneumonia or CMV pneumonia, a condition which can be treatable by the administration of antiviral drugs that act virustatic way. In this case we report the patient E.S, black race, 49, resident of Valença RJ, with interstitial lung disease board, associated with a lung biopsy that showed a histological picture consistent with an infection by viruses including cytomegalovirus and antibody reactive IgG for cytomegalovirus in the blood test. The situations involved in the case described here are very important so that you can demonstrate the chances of Interstitial Pneumonia correlated infection with Cytomegalovirus in clinical practice, as well as conduct involving the studied pathology.

KEYWORDS: Pneumonia, cytomegalovirus, Parenchymal lung disease, case report

1. INTRODUÇÃO

O termo doença intersticial pulmonar (DIP), designa um grupo heterogêneo e numeroso de doenças caracterizadas pela deposição de matriz extracelular e/ou pelo desenvolvimento de infiltrados celulares em estruturas distais aos bronquíolos terminais, os espaços aéreos. As DIPs são agrupadas de acordo com achados radiológicos, funcionais e clínicos semelhantes. Essas semelhanças justificam as dificuldades em relação aos seus diagnósticos específicos e a formação de um único grupo¹.

O citomegalovírus (CMV) é um vírus pertencente ao grupo herpes. Sua infecção é extremamente comum em seres humanos. Logo após a infecção o vírus entra em latência, podendo ser acompanhada de recidiva. Esta se dá de diversas formas, variando desde a imunidade comprometida de certos pacientes, a transfusões sanguíneas contendo formas latentes do vírus, bem como transfusões de órgãos contendo CMV. Sendo assim, recombinações virais são frequentes e, portanto, muito elevadas, girando em torno de 50%. Esta frequente replicação do vírus pode levar a uma piora considerável do estado geral de pacientes já imunodeprimidos².

As vias de transmissão para o CMV são diversas; por via respiratória, sanguínea, congênita e sexual. Estima-se que 80% da população já obteve contato com o vírus antes do final da adolescência. A transmissão congênita do vírus é preocupante e merece especial atenção. Essa transmissão ocorre por via transplacentária, podendo ser primária (em caso de primeiro contato da mãe com o vírus) ou secundária (em caso de recidiva). A literatura aponta que a infecção primária implica em uma maior probabilidade de infecção e sequelas graves. De todos os recém-nascidos, estima-se que 10% serão sintomáticos, sendo a mortalidade em torno de 30%, existindo ainda uma probabilidade de 90% para sequelas graves. A sintomatologia da infecção de um recém-nascido (RN) por CMV incluem: petequias, hepatoesplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo de crescimento intrauterino, prematuridade, calcificações cerebrais periventriculares, aborto, hérnia inguinal e coriorretinite. Se tratando de RN assintomáticos, manifestações clínicas tardias (surdez e retardo mental) podem ocorrer em 10 a 15% dos casos³.

O diagnóstico diferencial de doença pulmonar intersticial pode ser dado a partir da interpretação de exames de tomografia computadorizada de alta resolução, na qual pode se avaliar diferentes padrões de doenças intersticiais crônicas. Existem seis padrões de reconhecimento: 1) Septal: é um espessamento dos septos Interlobulares que são mais evidentes na periferia pulmonar e estão majoritariamente associados a edema intersticial ou disseminação linfática por carcinoma ou linfoma. 2) Reticular: esse padrão reflete opacidades lineares intralobulares que estão diretamente relacionadas a fibrose. A fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial usual associada a doença do colágeno, sarcoidose, pneumonite por hipersensibilidade são as doenças intersticiais mais associadas ao padrão reticular. 3) Cístico: é um padrão que está associado a lesões pulmonares que tenham paredes bem definidas e que contenham ar no interior. As principais doenças são representadas por fibrose pulmonar idiopática, linfangioliomatose e histiocitose de Células de Langerhans pulmonares. 4) Nodular: nesse padrão pode ser encontrado uma reação granulomatosa e as doenças mais associadas são a sarcoidose, pneumonite por hipersensibilidade, silicose e penumoconiose. 5)

Vidro Fosco: corresponde ao aumento da opacidade pulmonar sem afetar os vasos adjacentes. As doenças mais associadas a esse padrão são as pneumonias idiopáticas em geral e as pneumonites por hipersensibilidade. 6) Consolidação: corresponde ao aumento da opacidade pulmonar afetando os vasos adjacentes. A doença que mais se identifica com esse padrão é a bronquiólite obliterante com pneumonia em organização ou pneumonia criptogênica em organização⁴.

Entre as doenças pulmonares intersticiais encontramos a pneumonia por citomegalovírus na qual o tratamento consiste na administração de drogas antivirais que agem de forma virustática, como o ganciclovir e o foscarnet. A administração de uma combinação de pelo menos duas classes de diferentes antirretrovirais altamente ativos tem sido utilizada com bons resultados em pacientes com HIV⁵.

2. RELATO DE CASO

Paciente E.S, da raça negra, 49 anos, residente de Valença RJ e professor de Educação física, relatava há 15 dias história de tosse seca, sibilância, dispneia, mialgia e artralgia, sem febre associada. História prévia de Asma, Hipertensão Arterial Sistêmica e Doença do Refluxo Gastroesofágico. Em uso de Alenia© 12/400mcg, Losartana© 50mg 12/12h e Omeprazol© 20mg 1 vez ao dia em jejum pela manhã. Sem histórico de tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas. Prática de atividade física regular. História familiar de pai falecido por quadro de Acidente Vascular Cerebral e mãe portadora de carcinoma de endométrio e depressão.

À consulta, o exame físico apresentava: Frequência respiratória (22irpm) e Frequência cardíaca (100bpm), com saturação de O₂ em ar ambiente de 95% e presença de sibilos a ausculta pulmonar.

Realizado RX de tórax no dia 21/10/2014 o qual não apresentou alteração. (Figura 1).

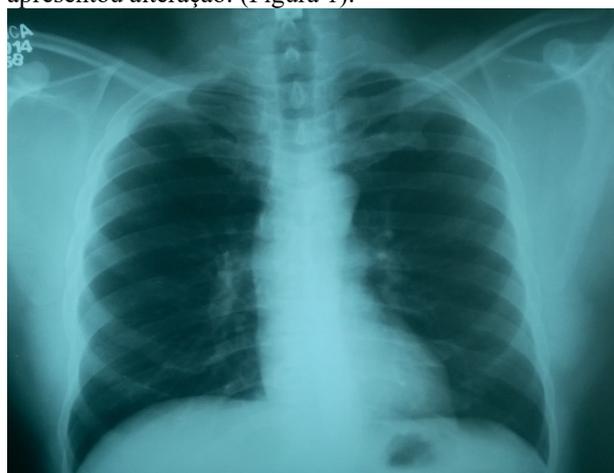


Figura 1. Rx de torax realizado na primeira consulta no dia 21/10/2014

A hipótese diagnóstica proposta foi uma crise de asma, sendo prescrito Prednisona[®] 0,5mg/Kg/dia por 7 dias β₂ agonista de curta duração associado e brometo de ipratrópio de 6/6 horas por 5 dias.

No dia 04/11/2014 o paciente retornou com piora do quadro clínico e aumento da dispneia e tosse. Ao exame físico apresentava: taquipneia (30irpm) e taquicardia (120bpm), com saturação de O₂ em ar ambiente de 88%. Como conduta, foi solicitada a internação imediata do paciente, e a hipótese diagnóstica era pneumonia comunitária.

Realizado novo RX de tórax (figura 2), no qual se evidenciou um padrão de opacidade alveolar bilateral.



Figura 2. Padrão de opacidade alveolar bilateral. Rx de Torax realizado no dia 04/11/2014

Iniciado Antibioticoterapia de amplo espectro (Cefepime[®] e Ciprofloxacino[®]), Pulsoterapia com Metilprednisolona[®], esquema RIPE (Rifampicina[®], Isoniazida[®], Pirazinamida[®] e Etambutol[®]), e Fluconazol[®]. Optou-se empiricamente por um esquema completo, que cobrisse todos os possíveis diagnósticos, devido à impossibilidade de se realizar a biópsia pulmonar pelo município de Valença.

Realizado Tomografia Computadorizada (Figura 3), na qual foi evidenciado áreas de consolidação com broncogramas aéreos em lobos inferiores com extensão para o segmento lingular inferior.

Após 48h de internação o paciente evoluiu com insuficiência respiratória aguda associada a necessidade de ventilação mecânica, tendo como diagnóstico uma doença difusa do parênquima pulmonar.

O paciente foi transferido para a cidade de Volta Redonda- RJ, onde foi solicitada uma biópsia pulmonar, que apresentou quadro histológico compatível com infecção por vírus de inclusão citomegálica. Realizado exame de HIV que se mostrou negativo. O paciente também apresentou anticorpo IgG reativo para citomegalovírus, tra-

tando-se, portanto, de um provável caso de Doença do Parênquima Pulmonar Causada pelo Citomegalovírus. O paciente apresentou remissão completa do quadro após início de ganciclovir.



Figura 3. Áreas de consolidação com broncogramas aéreos em lobos inferiores com extensão para o segmento lingular inferior. TC realizada durante a internação.

3. DISCUSSÃO

Segundo as Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁶ as doenças pulmonares intersticiais são afecções heterogêneas, agrupadas em função de achados clínicos, radiológicos e funcionais semelhantes. Existe uma grande dificuldade de diagnóstico e tratamento destas patologias visto o grande número de causas, sendo muitas delas raras e pouco conhecidas. Além disso, é necessário um conhecimento clínico, radiológico e patológico destas enfermidades. Com isso a literatura se mostra limitada e com poucos relatos de casos semelhantes.

Febre, tosse seca e dispneia, que evolui para hipóxia são comuns em casos graves por citomegalovírus⁷. Hipóxia frequentemente exige ventilação mecânica assistida. Como não há achado clínico patognomônico na pneumonia por citomegalovírus, exame BAL (lavado broncoalveolar) ou biópsia transbrônquica são geralmente necessários para o diagnóstico. No caso apresentado o paciente iniciou com tosse seca e dispneia, evoluindo para hipóxia (SatO₂ 88%) e ventilação mecânica, sendo necessário a transferência do paciente a um centro de referência para que fosse realizado a biópsia pulmonar para caracterização do quadro.

Vários são os relatos que associam a Doença Pulmonar Intersticial por Citomegalovírus como uma infecção oportunista em imunodeprimidos, como em idosos, desnutridos, cirróticos, alcoolistas, esplenectomizados, diabéticos, portadores de HIV, uso de glicocorticoides, pacientes oncológicos e outros. Da Silva (2000)⁸, escreve que numerosos agentes virais podem causar pneumopatias em pacientes com AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). O citomegalovírus pode ser responsável por pneumonite progressiva em pacientes infectados com o HIV em menos de 1% dos casos. Apesar dessas cifras, em 30 a 40% dos casos de AIDS associados a pneumopatias de diversas etiologias, o citomegalovírus aparece no lavado broncoalveolar e permanece controverso o seu papel como causador de doença pulmonar clinicamente relevante.

Também segundo Ferraz *et al.*, (2010)⁹, infecções pulmonares constituem as causas mais importantes em imunodeprimidos e é necessária rápida intervenção terapêutica, devido ao curso clínico imprevisível e muitas vezes fatal. Ressalta a dificuldade em se fechar um diagnóstico, devido ao vasto quadro de diagnósticos diferenciais e a velocidade de deterioração do quadro clínico e do mesmo ser imprevisível. Infecções por citomegalovírus são as mais comuns em pacientes transplantados no período de um a seis meses pós-cirurgia.

Segundo Machado *et al.*, (2000)¹⁰ a maioria dos Centros de transplantes adotam a associação de alta dose intravenosa de imunoglobulina e ganciclovir como tratamento inicial de pneumonia por citomegalovírus desde 1988, após a publicação de dois estudos históricos controlados que mostraram grandes reduções de mortalidade, sendo o primeiro uma redução de 100% para 20% e outro de 85% para 48%, apesar de não haver estudos randomizados e controlados por placebo disponíveis para confirmar essas observações. Ainda segundo o autor, ganciclovir quando introduzido no início da doença e o controle de replicações virais é alcançado faz com que a disfunção imunológica desencadeada seja menor e se consegue um impacto mais brando da utilização de imunoglobulina intravenosa na resposta ao tratamento de pneumonia.

Cascio *et al.*, (2012)¹¹, também descreve a associação de imunoglobulina e ganciclovir no tratamento inicial de pneumonia por citomegalovírus. Segundo o mesmo, o tratamento dura cerca de duas semanas, podendo ser estendido até três semanas ou mais, em pacientes com doença grave ou infecções primárias.

4. CONCLUSÃO

O caso relatado e publicações levantadas trazem à luz a discussão do diagnóstico e terapêutica, de uma situação complexa que é a Doença Intersticial Pulmonar (DIP) correlacionada com a infecção pelo citomegalovírus. Pode-se ressaltar a variabilidade de transmissão bem

como a capacidade de latência do vírus com seu efeito no organismo e agravos associados.

Observa-se a necessidade de um maior estudo quanto à correlação dos métodos diagnósticos, manifestações clínicas e fatores de risco envolvendo a infecção e a doença intersticial pulmonar para abranger um diagnóstico precoce e uma terapêutica efetiva

REFERÊNCIAS

- [01] Martinez J. Doenças Intersticiais Pulmonares. Medicina (Ribeirão Preto Online). 1998;31(2):247.
- [02] Granato C. A problemática da infecção pelo citomegalovírus em pacientes imunodeprimidos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2001;23(3).
- [03] Miura C, Miura E, Mombach A, Chesky M. The prevalence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants at an intensive care unit in a public hospital. J Pediatr (Rio J). 2006;82(1):46-50.
- [04] Silva CMüller N. Modelo de interpretação da tomografia computadorizada de alta resolução do diagnóstico diferencial das doenças intersticiais crônicas. Radiologia Brasileira. 2005;38(2):125-132.
- [05] Joel Machado Junqueira J, Marçal Sancho T, Aparecida dos Santos V. Citomegalovirus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. Newswlab. 2008;(86):88-104.
- [06] Baldi B, Pereira C, Rubin A, Santana A, Costa A, Carvalho C et al. Destaques das diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2012;38(3):282-291.
- [07] T. Kowalik, N. Renzette, M. Schleiss, J. Jensen. Cytomegalovirus evolution in congenitally infected twins. International Journal of Infectious Diseases, Vol. 16, e91–e92 Published in issue: June 2012.
- [08] Silva R. síndrome da imunodeficiência adquirida e o pulmão. J Pneumologia. 2000;26(1):44-48.
- [09] Capone D. Infiltrados pulmonares infecciosos em hospedeiros imunocomprometidos. Revista Hospital Universitario Pedro Ernesto [Internet]. 2010 [cited 27 July 2016];9(2):41-53. Available from: http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=160
- [10] Machado C, Dullely F, Boas L, Castelli J, Macedo M, Silva R et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment or pre-emptive ganciclovir therapy. Bone Marrow Transplant. 2000;26(4):413-417.
- [11] Cascio A, Iaria C, Ruggeri P, Fries W. Cytomegalovirus pneumonia in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases. 2012;16(7):e474-e479.