

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

## **Pneumonite intersticial não específica: entidade clínico-patológica, padrão histológico ou apenas grupo heterogéneo de pneumonites intersticiais não classificadas?**

### **Nonspecific interstitial pneumonitis: a clinicopathologic entity, histologic pattern or unclassified group of heterogeneous interstitial pneumonitis?**

ANTÓNIO MORAIS\*, M. CONCEIÇÃO SOUTO MOURA\*\*, M. ROSA CRUZ\*\*\*, ISABEL GOMES\*

#### **RESUMO**

A pneumonite intersticial não específica (NSIP), descrita pela primeira vez em 1994 por Katzenstein e Fiorelli, apresenta-se como uma eventual entidade clínico-patológica individualizável dentro do grupo das pneumonites intersticiais idiopáticas (IIP). Aliada a alterações histológicas distintas, apresenta

#### **ABSTRACT**

Nonspecific interstitial pneumonitis (NSIP) initially described by Katzenstein and Fiorelli in 1994, seems to be a distinct clinicopathologic entity among idiopathic interstitial pneumonitis (IIP). Besides different histologic features from other IIP, NSIP is characterized by a better long-term outcome, asso-

\* Serviço de Pneumologia

\*\* Serviço de Anatomia Patológica

\*\*\* Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital São João.

Serviço de Pneumologia. Hospital de S. João.  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4202-451- Porto.

Recebido para publicação/Received for publication: 03.10.09

Aceite para publicação/Accepted for publication: 04.05.17

uma evolução clínica mais favorável, com consequente melhor prognóstico do que a fibrose pulmonar idiopática (IPF), grupo onde geralmente estas alterações eram incluídas. Estas diferenças levam a que, apesar das dúvidas que ainda envolvem a NSIP, o seu reconhecimento seja importante, uma vez que as atitudes clínicas e terapêuticas se diferenciam da IPF. A NSIP engloba padrões histológicos diferentes, dividindo-se nomeadamente em casos de predomínio inflamatório (tipo celular) ou de predomínio fibroso (tipo fibrosante), com os últimos a evidenciarem uma maior gravidade e pior prognóstico do que os primeiros. Os autores descrevem dois casos de NSIP, seguidos de uma revisão e discussão do tema.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (4): 331-345

**Palavras chave:** pneumonites intersticiais idiopáticas. pneumonite intersticial não específica: tipo celular, tipo fibrosante.

ciated with a better steroids responsiveness than idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), where usually were included. Thus, differentiating NSIP from other IIP, namely IPF is very significant, since it has important therapeutic and prognostic implications. NSIP encloses different pathologies, namely those with inflammatory predominance (cellular subtype) or fibrous predominance (fibrosing subtype). NSIP is reviewed and discussed by the authors, after two clinical cases description.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (4): 331-345

**Key words:** idiopathic interstitial pneumonitis, non-specific interstitial pneumonitis, cellular subtype, fibrosing subtype.

## INTRODUÇÃO

As pneumonites intersticiais idiopáticas (IIP) são um grupo heterogéneo de doenças do parênquima pulmonar, com envolvimento difuso e predominante do interstício, caracterizadas por um grau variável de inflamação e fibrose, que se desenvolvem em resposta a um estímulo/agressão desconhecido<sup>1,2</sup>. Desde a primeira tentativa de sistematização destas doenças, em 1969, altura em que Liebow e Carrington fizeram a sua primeira classificação<sup>3</sup>, assistiram-se a várias alterações, quer nos conceitos quer nos procedimentos efectuados, com particular destaque para a última década. Nesta, quer o advento da TAC torácica, com cortes de alta resolução, quer a aplicação de novas técnicas cirúrgicas associadas a menores complicações, as quais permitiram a realização de biópsia pulmonar

cirúrgica num maior número de doentes, levaram ao aparecimento de novos conceitos radiológicos e anatomopatológicos que contribuíram para uma evolução significativa do conhecimento das IIP<sup>1</sup>. Este interesse crescente tem-se traduzido na realização de numerosos eventos e na considerável elaboração de artigos relacionados com o tema, com destaque para a publicação de novos consensos, revisões da classificação e normas de actuação<sup>1,2,4</sup>.

A última classificação, publicada em 2002 e resultante do consenso entre a *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society*, apresenta as IIP como incluindo a fibrose pulmonar idiopática (IPF)/pneumonite intersticial usual (UIP), a pneumonite intersticial não específica (NSIP), a pneumonite intersticial descamativa (DIP), a bronquiolite respiratória/doença do interstício

pulmonar associada (RB/ILD), a pneumonite intersticial aguda (AIP), a pneumonite organizativa criptogénica (COP) e a pneumonite intersticial linfocítica (LIP)<sup>1</sup>. A principal evolução observada tem a ver com a especificação da IPF como a entidade clínica correspondente ao padrão histológico de UIP, e só a este, e à importância em termos de prognóstico da separação desta das outras IIP<sup>1,2</sup>. Para aquela especificação teve contribuição decisiva a descrição em 1994, por Katzenstein e Fiorelli, da pneumonite intersticial não específica, cuja maior parte dos casos eram previamente englobados na IPF<sup>5</sup>. Para além disso, verificou-se que estes casos apresentavam características clínicas, radiológicas e do lavado broncoalveolar (LBA) consideradas até aí como associadas a resposta favorável aos corticóides e de melhor prognóstico, o que sugere que a pequena percentagem de doentes que nas séries anteriores de IPF apresentava uma evolução favorável correspondesse na sua maioria a casos de NSIP<sup>5</sup>.

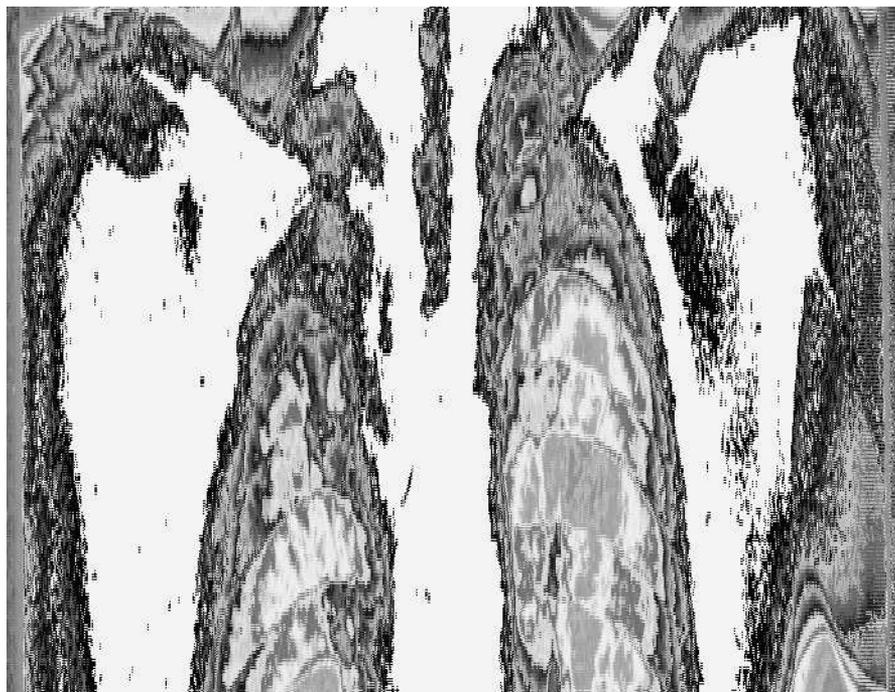
Os autores apresentam de seguida dois casos clínicos de NSIP, após o que fazem algumas considerações sobre a evolução histórica, as características clínicas, funcionais, radiológicas e anatomopatológicas para além do tratamento e prognóstico.

## CASO CLÍNICO 1

AMMN, sexo masculino, nascido em 27-01-1960, raça caucasiana, casado, natural e residente em Lousada, marceneiro de profissão. Em finais de 1990 iniciou um quadro clínico de dispneia para médios/grandes esforços e episódios de tosse irritativa, pelo que foi orientado para a consulta de pneumologia do Hospital São João. Nesta, além dos sintomas referidos, não apresentava outras queixas, nomeadamente respiratórias. Referia hábitos tabágicos irregulares há 15 anos, negando antecedentes patológicos ou medicamentosos de realce. O estudo efectuado na altura revelou uma

síndrome ventilatória restritiva moderada: (capacidade vital forçada (CVF)- 3,07 L- 62%, volume expiratório máximo por segundo (VEMS) - 2,58 L- 62%, VEMS/CVF- 84%, capacidade pulmonar total: 4,25 L- 61%, volume residual - 1,18 L-68%, VR/CPT- 28%, capacidade de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono diminuída (DLCO- 7,3 mmol/Kpa.min- 63%) e valores gasimétricos arteriais normais em repouso. Na telerradiografia do tórax era visualizada uma acentuação ténue do retículo peribroncovascular no 1/3 médio do pulmão esquerdo (Fig. 1). Na TAC torácica, observava-se um espessamento intersticial disperso, que se acentuava a nível do LIE (Figs. 2 e 3). Realizou de seguida broncofibroscopia, na qual não foram observadas alterações, tendo sido negativos os exames bacteriológico, micobacteriológico e a pesquisa de células malignas no lavado brônquico/broncoalveolar. A biópsia transbrônquica mostrou ... *parênquima pulmonar de arquitectura preservada ... focos de infiltrado linfóide mononuclear ... alguns plasmócitos...*, alterações insuficientes para concluir um diagnóstico. Após o estudo efectuado, o doente foi orientado para biópsia pulmonar cirúrgica. A análise histológica desta revelou ... *parênquima pulmonar de arquitectura alterada com estruturas bronquiolares dilatadas, fibrose intersticial e infiltrado inflamatório com linfócitos, macrófagos e eosinófilos ...* alterações que podiam ser enquadradas numa doença do interstício pulmonar, mas que não permitiam enquadramento em nenhuma entidade patológica específica. Dada a suspeita de doença do interstício pulmonar, foi iniciada corticoterapia, inicialmente com deflazacort (45 mg/dia). O doente manteve durante este tempo (12 anos) dispneia para médios/ grandes esforços, sem aparente agravamento em relação à inicial, não referindo habitualmente outros sintomas respiratórios. Teve sempre necessidade de corticoterapia, nunca tolerando a sua ausência.

Em 1999, durante nova reavaliação, foi efectuada broncofibroscopia, cujos resultados



**Fig.1** – Radiografia torácica com acentuação ténue do retículo peribroncovascular no terço médio do pulmão esquerdo.

foram idênticos à realizada inicialmente, tendo-se nesta efectuado estudo celular e imunológico do LBA, no qual se observou uma alveolite ( $2 \times 10^5/\text{ml}^{-1}$ ) mista, linfocítica (27,8%)-predomínio CD8+ (CD4+- 25,2% e CD8+- 56,9%)-, neutrofílica (6%) e eosinofílica (6,2%). A reavaliação histológica da biópsia pulmonar efectuada anteriormente revelou ... *um padrão temporalmente uniforme com distorção da arquitectura pulmonar por fibrose intersticial e infiltrado inflamatório de predomínio linfoplasmocitário em localização também intersticial... não se identificam focos fibroblásticos ... os aspectos morfológicos descritos sugerem o diagnóstico de pneumonia intersticial não específica...* (Figs. 4 e 5). De acordo com a classificação inicialmente proposta por Katzenstein e Fiorelli<sup>5</sup>, os aspectos morfológicos observados, nomeadamente a

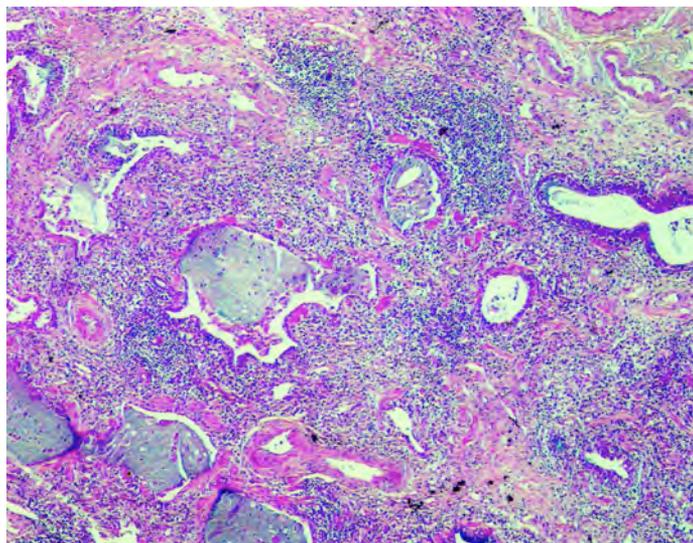
coexistência de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e de fibrose intersticial à custa de colagénio denso, permitiam classificar este caso no grupo II ou tipo misto. No entanto, e de acordo com a prática corrente, em que se consideram apenas dois grupos, celular e fibrosante<sup>7</sup>, a extensão da fibrose leva-nos a classificar como fibrosante. Funcionalmente, verificou-se ao longo deste tempo uma deterioração ligeira (Maio de 2003- CVF- 2,59 L- 55%, VEMS- 2,22 L- 58%, VEMS/CVF- 86%, CPT- 4,16 L- 60%, VR- 1,57 L- 78%, VR/CPT- 38%), que foi mais acentuada na capacidade de difusão (DLCO- 13,8 ml/mmHg/min-43%), mantendo valores gasimétricos em repouso normais. Radiologicamente observou-se também alguma deterioração, nomeadamente com uma maior acentuação do retículo intersticial peribroncovascular, mantendo-se no entanto sem



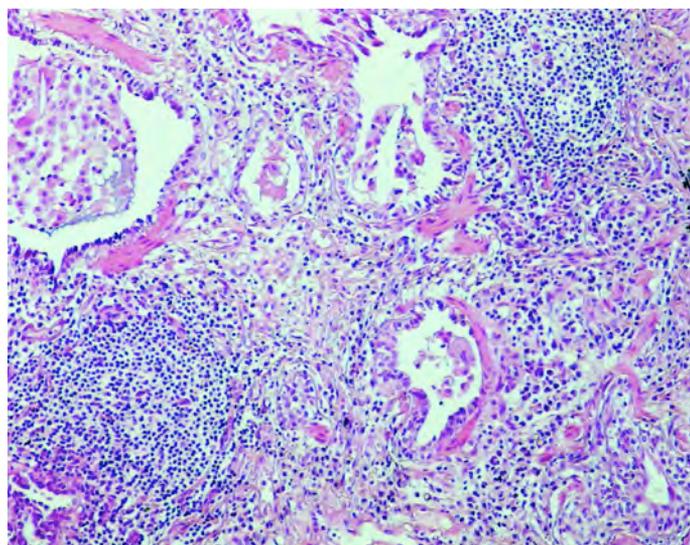
**Fig. 2** – TAC torácica revelando um espessamento intersticial disperso, que se acentuava a nível do LIE.



**Fig. 3** – TAC torácica revelando um espessamento intersticial disperso, que se acentuava a nível do LIE.



**Fig. 4** – HE. Espessamento difuso do interstício por infiltrado inflamatório crónico e fibrose colagenosa.



**Fig. 5** – HE. Abundante infiltrado inflamatório, mononucleado, com constituição de agregados linfóides. Hiperplasia de pneumócitos.

lesões de fibrose extensa que alterassem a arquitectura pulmonar normal ou lesões do tipo ‘favo de mel’.

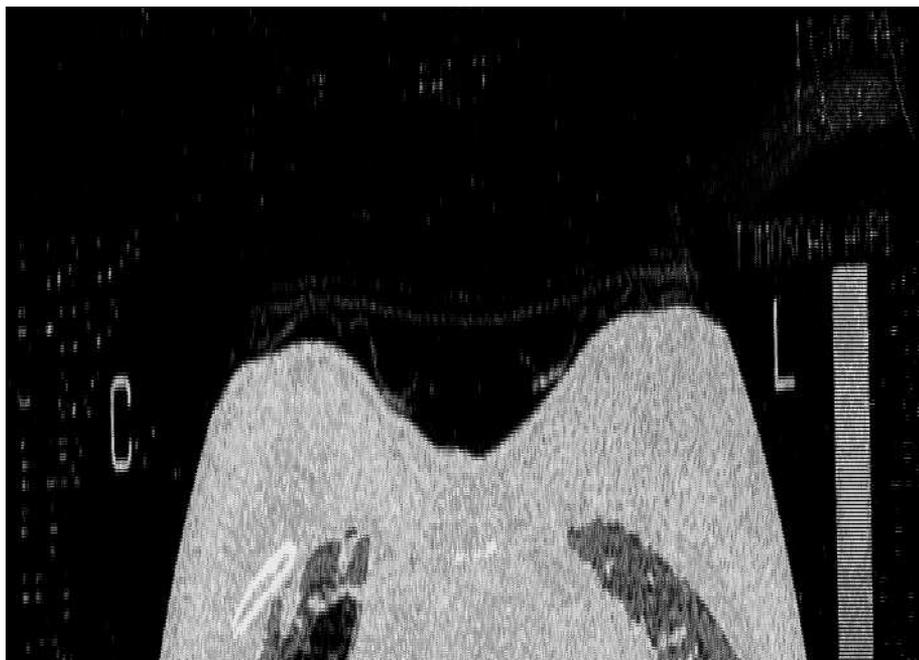
## CASO CLÍNICO 2

EFPF, sexo feminino, nascida em 02-10-1975, raça caucasiana, casada, natural e residente na Póvoa de Varzim e agricultora de profissão. Em 1990 tinha-lhe sido diagnosticada tuberculose pulmonar, tendo efectuado terapêutica antibacilar durante 9 meses. Referia desde aí dispneia durante os episódios de infecção respiratória, que se tornaram progressivamente mais frequentes. Em 1998, na altura em que estava grávida, teve deterioração clínica, com dispneia de esforço agravada progressivamente e tosse não produtiva, sintomas que se intensificaram após o parto. No estudo entretanto efectuado, destacavam-se na TAC torácica infiltrados intersticiais retículo-nodulares difusos, de predomínio subpleural e nos lobos superiores, associados a alargamento das vias aéreas (bronquiectasias de tracção), verificando-se ainda a presença de adenopatias mediastino-hilares. Por suspeita de sarcoidose foi-lhe prescrita corticoterapia, mantendo no entanto agravamento clínico, com vários episódios de agudização, por vezes com necessidade de recorrer a serviços de urgência. Dada a evolução, foi orientada para a consulta de pneumologia do Hospital São João em Janeiro de 1999. Aqui, apresentava-se com dispneia para pequenos esforços, tosse frequente e em geral não produtiva, enquanto no exame físico se destacavam dedos em baqueta de tambor e crepitações inspiratórias difusas na auscultação pulmonar. A doente negava hábitos tabágicos ou antecedentes pessoais de realce além dos já referidos. No estudo efectuado na altura, observou-se a nível funcional uma síndrome ventilatória restritiva grave (CVF- 3,55 L- 44%, VEMS- 1,39 L- 45%, VEMS/CVF- 90%, CPT- 2,30 L- 48%, VR- 0,89 L- 69%, VR/CPT- 39%), redução

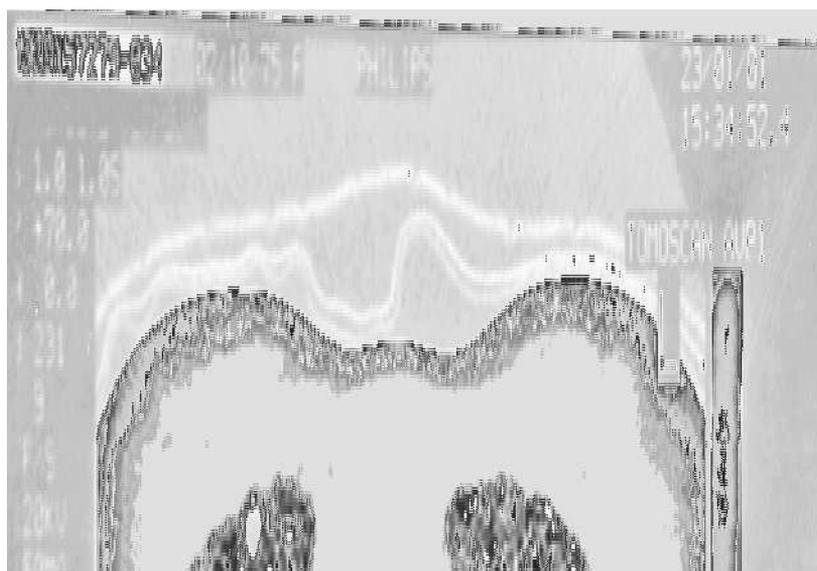
acentuada da capacidade de difusão (DLCO- 6,3 ml/mmHg/min- 23%, DLCO/VA- 3,17 ml/mmHg/min/L- 49%) e hipoxemia em repouso (66 mmHg). Na reavaliação radiológica observava-se uma acentuação peribroncovascular difusa, de tipo reticular (Fig. 6) e na TAC torácica uma densificação do parênquima pulmonar em ‘vidro despolido’ associado a infiltrados intersticiais difusos e bilaterais e bronquiectasias de tracção (Fig. 7), além de bolhas subpleurais e intraparenquimatosas, sendo algumas delas volumosas como no LSD, com distorção da arquitectura pulmonar (Fig. 8). O *ecodoppler* cardíaco apresentava uma pressão sistólica da artéria pulmonar de 40 mmHg. Realizou também broncofibroscopia, durante a qual não foram observadas alterações endobrônquicas, sendo negativo o exame bacteriológico, micobacteriológico e a pesquisa de células malignas do lavado brônquico/broncoalveolar. A análise citológica do líquido de lavagem broncoalveolar evidenciou uma



Fig. 6 - Radiografia torácica com acentuação peribroncovascular difusa, de tipo reticular.



**Fig. 7** – TAC torácica com densificação pulmonar em ‘vidro despolido’ associado a infiltrados intersticiais difusos e bronquiectasias de tracção, além de bolhas subpleurais e intraparenquimatosas.



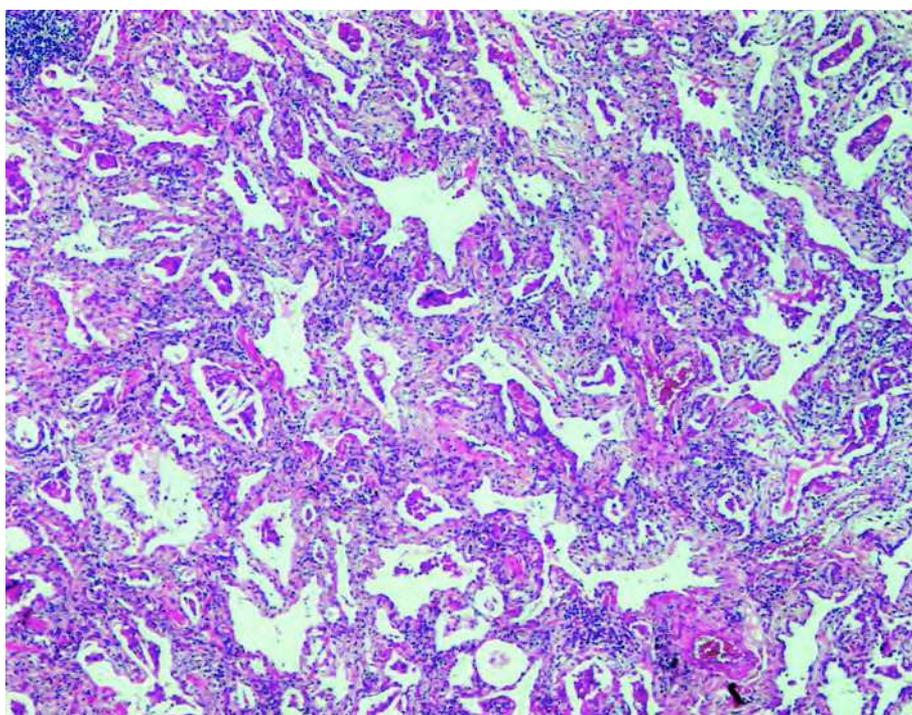
**Fig. 8** – TAC torácica com densificação pulmonar em ‘vidro despolido’ associado a infiltrados intersticiais difusos e bronquiectasias de tracção, além de bolhas subpleurais e intraparenquimatosas.

alveolite ( $5,4 \times 10^5$  células/ $\text{ml}^{-1}$ ) mista, de predomínio linfocitário (29,2%)- CD4+- 32,7% e CD8+- 25,3%-, neutrofílica (7,7%) e eosinofílica (2,2%). Nesta altura foi proposta biópsia cirúrgica que a doente recusou.

Cerca de um ano após, a doente teve pneumotórax espontâneo secundário esquerdo, que não resolveu com a drenagem efectuada, pelo que houve necessidade de intervenção cirúrgica com sutura de bolhas e abrasão pleural e durante a qual foi realizada biópsia pulmonar. Na análise histológica do parênquima pulmonar verificou-se ... *envolvimento difuso por processo intersticial fibrosante temporalmente uniforme e com infiltrado inflamatório discreto de predomínio linfocitário disperso ou em agregados... a fibrose é densa e colagenosa... observam-se muito raramente focos fibroblásticos... presença de*

*macrófagos em localização intraalveolar ... aspectos morfológicos descritos coadunam-se com o diagnóstico de NSIP...* (Figs. 9 e 10). A deposição intersticial extensa de colagénio denso, condicionando marcado espessamento dos septos, permitiram-nos classificar este caso como de tipo fibrosante. Efectuou corticoterapia com deflazacort, inicialmente na dose equivalente a 1 mg/kg/dia de prednisolona. Posteriormente, foi adicionada azatioprina (150 mg/dia).

Durante a evolução tem-se observado alguma estabilidade sintomática, funcional respiratória (18/07/03- CVF- 1,54 L- 44%, VEMS- 1,31 L- 43%, VEMS/CVF- 85%, CPT- 2,61L- 55%, VR- 1,02 L- 77%, DLCO- 6,6 ml/mmHg/min- 25%, DLCO/VA- 3,20 ml/mmHg/min/L- 50%,  $\text{paO}_2$ - 66,4 mmHg) e radiológica, mantendo áreas em 'vidro despolido' e zonas de fibrose, algumas com



**Fig. 9** – HE. Fibrose intersticial extensa, colagénica. Infiltrado inflamatório mononucleado focal. Presença de macrófagos intra-alveolares, reacção DIP-like.

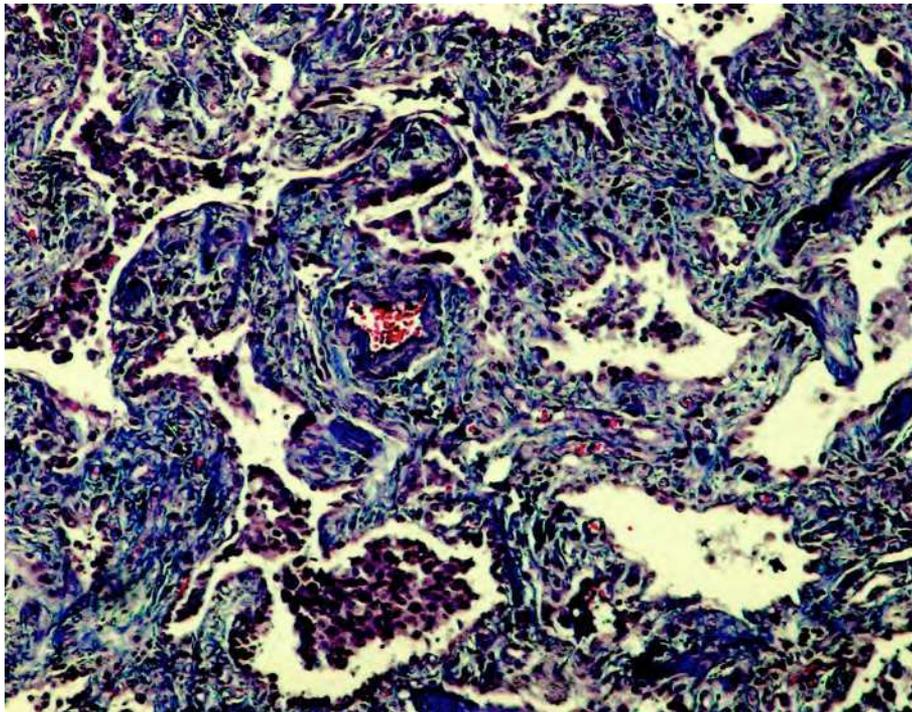


Fig. 10 – Tricrómico de Masson. Fibrose colagénica.

destruição do parênquima associadas a bolhas extensas, sem que no entanto se verifique um alastramento destas últimas alterações. Até ao momento nunca apresentou perturbações clínicas ou analíticas sugestivas de doença de envolvimento sistémico, nomeadamente conectivites.

## DISCUSSÃO

A designação pneumonite intersticial não específica como uma das formas de IIP foi inicialmente proposta por Katzenstein e Fiorelli em 1994, numa reavaliação de 64 biópsias pulmonares efectuadas entre 1981 e 1991, as quais apresentavam alterações histológicas distintas das que caracterizam as três formas de IIP consideradas na

altura - UIP, DIP e AIP. Neste estudo, verificaram que as alterações observadas se enquadravam em três grupos: *grupo I* - presença de infiltrado intersticial celular de predomínio linfoplasmocitário, com ausência ou escassa fibrose; *grupo II* - infiltrado intersticial celular de predomínio linfoplasmocitário associado a fibrose; e *grupo III* - predomínio de fibrose, geralmente intensa e por vezes associada a alteração da normal arquitectura pulmonar. Estas alterações contrastavam com a UIP, nomeadamente pelo seu padrão morfológico, temporalmente uniforme, pelo menor grau de fibrose, ausência ou escassez de focos de fibroblastos, além da raridade de áreas em 'favo de mel'. Em relação aos outros quadros de IIP consideradas, não eram observadas de forma significativa a presença de focos de bronquiólite obliterante com pneumonia

organizativa reconhecidos na COP, a acumulação alveolar de macrófagos, os quais, embora por vezes presentes, não eram tão exuberante como na DIP, nem se verificava a existência de dano alveolar difuso característico da AIP. Verificaram também que as alterações morfológicas encontradas se associavam a uma diferente evolução clínica. De facto, apenas 5 (11%) dos doentes estudados em que era disponível a informação da evolução clínica tinham falecido, além de que cerca de 50% apresentavam uma regressão completa da doença após resposta favorável à corticoterapia, em evidente contraste com os doentes que apresentam alterações histológicas de UIP. Observaram ainda que os diferentes grupos tinham uma evolução diversa, com pior prognóstico quanto maior fosse o predomínio de fibrose, mas que mesmo aqueles com fibrose mais extensa (grupo III) tinham uma evolução mais favorável que a usualmente verificada na UIP<sup>5</sup>. Estes resultados levaram Katzenstein e Myers<sup>4</sup> a proporem uma nova classificação das IIP em que incluíam a NSIP como uma entidade distinta, conjuntamente com a UIP, AIP e a DIP, associando-se a esta a RB/ILD, descrita em 1987 por Myers<sup>6</sup>. De referir que o termo pneumonite intersticial não específica, que temos estado a discutir, se distingue da mesma designação referida anteriormente, quer no contexto de doentes imunocomprometidos, como a síndrome de imunodeficiência adquirida<sup>7,8</sup> ou após transplante medular<sup>9</sup>, quer ainda de casos descritos após quimioterapia, nomeadamente em linfomas<sup>10</sup>.

Posteriormente à publicação de Katzenstein e Fiorelli<sup>5</sup>, houve outros autores que publicaram séries de casos de NSIP baseados nas alterações morfológicas descritas por aqueles<sup>11-15</sup>. Estas séries partiam de uma reavaliação de casos catalogados anteriormente como UIP, COP ou sem classificação, e em todas se verificou um melhor prognóstico dos casos descritos como NSIP em relação aqueles com UIP. Esta evolução mais favorável traduzia-se numa maior resposta à terapêutica, com melhoria clínica, funcional respiratória e radiológica, por vezes

mesmo com regressão total da doença, com o consequente aumento da sobrevida. Observava-se, comparativamente, um diminuto número de casos de evolução desfavorável, sendo todos pertencentes ao grupo com maior fibrose<sup>11-15</sup>. Em algumas destas publicações eram também comparadas a evolução dos grupos celular e fibroso da NSIP (a subdivisão inicial evoluiu para a junção dos grupos II e III no grupo NSIP fibrosante<sup>14,16</sup>), verificando-se sempre uma evolução mais favorável do primeiro, nos quais havia invariavelmente melhoria, por vezes com regressão total, em relação ao segundo, no qual embora com melhoria ou estabilização da maior parte dos casos se observavam em alguns uma evolução desfavorável<sup>14,17</sup>. No entanto, comparativamente, o grupo de NSIP fibrosante apresentava uma evolução francamente mais favorável do que o grupo de doentes com UIP<sup>14,17</sup>. Estes resultados, que confirmaram os referidos no estudo inicial de Katzenstein e Fiorelli, constituíram a evidência de que este quadro clínico-patológico deveria ser individualizado, tendo a última classificação das IIP, resultante do consenso entre a *European Respiratory Society* e a *American Thoracic Society* considerado a NSIP como uma das IIP<sup>1</sup>, embora mantenha a discussão se de facto se trata de uma doença, de um grupo de doenças ou apenas de um padrão histológico<sup>1,18</sup>.

Algumas destas séries fazem referência às características clínicas, funcionais respiratórias e radiológicas encontradas neste grupo de doentes, fazendo por vezes a comparação com outras IIP, nomeadamente com a UIP<sup>11,12</sup>. Os doentes com NSIP parecem ser mais novos em cerca de uma década, em relação aos que apresentam UIP<sup>1,12,15,19</sup>, sem predomínio sexual ou com ligeiro aumento do sexo feminino, em contraste com o predomínio masculino da UIP<sup>15,20,21</sup>. Os sintomas mais frequentemente referidos são semelhantes a outras IIP, nomeadamente a dispneia de esforço e a tosse<sup>20</sup>. A apresentação clínica é geralmente subaguda, em contraste com o início insidioso da UIP<sup>1,11,20,22</sup>. Por outro lado, há uma percentagem importante de

doentes com sintomas sistémicos<sup>13,20</sup> e febre<sup>11,20</sup>, tendo estes constituído o quadro de apresentação em 30% dos doentes numa das séries referidas<sup>11</sup>. No exame físico, os dedos em ‘baqueta de tambor’ são uma raridade, em contraste com os doentes que apresentam UIP<sup>11,15,20</sup>. Na auscultação pulmonar, as crepitações inspiratórias são a alteração mais frequente, à semelhança das outras IIP<sup>15,20</sup>.

A capacidade de difusão pelo CO foi o parâmetro funcional respiratório em que se verificou maior diferença em relação à UIP, com esta a apresentar uma maior diminuição<sup>20</sup>, havendo no entanto estudos que não detectaram uma diferença significativa<sup>15,17</sup>. Sendo a síndrome ventilatória restritiva o padrão funcional predominante nas séries consultadas<sup>13,22</sup>, não foram encontradas diferenças importantes em relação a outros parâmetros funcionais respiratórios além do referido, nomeadamente a capacidade pulmonar total<sup>12,15,22</sup> ou ainda o oxigénio em repouso<sup>11,12</sup> e a sua evolução após o exercício<sup>12</sup>.

A observação da radiografia torácica revela geralmente uma acentuação intersticial, por vezes associada a infiltrados alveolares difusos<sup>11,12,22</sup>. Nos cortes da TAC torácica de alta resolução observam-se várias alterações, desde o padrão em ‘vidro despolido’ geralmente a alteração predominante (única em 1/3 dos doentes), aos infiltrados intersticiais, bronquiectasias de tracção (a designação actual é a de alargamento das pequenas vias aéreas, uma vez que este tipo de alteração por vezes regride após o tratamento), até ao padrão em ‘favo de mel’, embora este seja pouco frequente<sup>1,23-27</sup>. A maioria dos autores refere as zonas médias e inferiores pulmonares como a localização predominante das alterações, à semelhança da IPF<sup>1,22,25,28-29</sup>, e por vezes nas regiões subpleurais<sup>1,27</sup>. No entanto, outros descrevem casos com distribuição central e/ou difusa<sup>25,30</sup>. Comparativamente com a UIP, embora ambas as alterações possam estar presentes em cada uma das patologias, o padrão em ‘vidro despolido’ associa-

-se à NSIP, sendo pouco frequente e pouco intenso na UIP, contrariamente ao padrão em ‘favo de mel’, habitual na UIP e raro na NSIP, sendo nesta exclusivo do grupo com fibrose<sup>23,24</sup>. Alguns autores efectuaram o estudo da evolução radiológica de doentes com NSIP após o tratamento, observando na maioria uma evolução favorável e mesmo uma regressão total em alguns deles, nomeadamente nas lesões em ‘vidro despolido’, em consonância com a melhoria funcional, atestada pela melhoria da CPT e da DLCO<sup>1,26,30</sup>. Esta regressão é menos verificada no padrão reticular<sup>26,30</sup>. Constataram também, por vezes, regressão das áreas de bronquiectasias e/ou bronquiolectasias, em contraste com o conceito de estas alterações serem dilatações irreversíveis da árvore brônquica<sup>25,30</sup>. Existem algumas correlações entre as alterações observadas na TAC(AR) e as verificadas na análise histológica da biópsia pulmonar em doentes com NSIP, nomeadamente entre o padrão reticular e as bronquiectasias de tracção e o grau de fibrose<sup>1,23,27</sup>.

A análise do líquido de lavagem broncoalveolar revela uma linfocitose de grau variável, geralmente associada a uma relação CD4/CD8 diminuída, semelhante ao encontrado na COP, mas em contraste com a IPF, na qual raramente se verifica um aumento do número de linfócitos<sup>11,13,28,31,32</sup>. As quantidades de neutrófilos ou eosinófilos poderão também estar aumentadas<sup>1,31</sup>.

Como os outros tipos de IIP, a NSIP associa-se a doenças de envolvimento sistémico, nomeadamente a conectivites, parecendo ser, inclusive, a mais frequente em algumas destas, como na esclerodermia<sup>33,34</sup>, mantendo também neste contexto melhor prognóstico do que a UIP<sup>34</sup>.

A terapêutica adequada desta doença não se encontra especificada, uma vez que, para além das séries descritas serem retrospectivas, parte dos doentes não fizeram tratamento, os regimes terapêuticos não foram uniformes, nem em relação aos fármacos usados nem ao tempo de duração, e o seguimento ter sido variável<sup>1,20</sup>. É relatado no entanto uma excelente resposta aos corticóides por

parte da maior parte dos doentes descritos, principalmente daqueles que se enquadram no tipo celular, sendo no entanto a dose, como o tempo de duração, variáveis<sup>5,11,21,22,28,30</sup>. Por sua vez, existem casos descritos de tratamento com imunossuppressores, como a azatioprina ou a ciclofosfamida, geralmente em casos de NSIP de tipo fibroso, quer em conjunto com os corticóides, quer em sua substituição por má resposta a estes, cujo número é insuficiente para avaliação da utilidade desta terapêutica<sup>11,13,35</sup>. Serão necessários estudos prospectivos e randomizados para obtermos uma indicação mais precisa sobre os doentes a tratar e como.

Nos casos apresentados, as características clínicas observadas no início da doença enquadravam-se no habitualmente descrito, nomeadamente a idade jovem, a apresentação subaguda e os sintomas (dispneia e tosse seca), notando-se apenas no caso clínico 2 os dedos em 'baqueta de tambor' como alteração pouco usual da NSIP. A síndrome ventilatória restritiva associada à diminuição da capacidade de difusão alveolocapilar foi a alteração funcional observada, realçando-se no entanto a marcada redução da CPT no caso clínico 2 que patenteia uma restrição grave e especialmente o valor reduzido de 23% da capacidade de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono. Radiologicamente, observam-se diferenças acentuadas entre os dois casos, encontrando-se no primeiro um envolvimento intersticial de menor intensidade, contrastando com lesões de fibrose extensa, associadas a alteração da normal arquitectura pulmonar, no segundo. No estudo do LBA verificou-se em ambos uma alveolite linfocítica com uma relação CD4/CD8 diminuída, inclusive com franco predomínio de CD8+ no caso clínico 1, de acordo com o descrito na maioria de casos de NSIP. Em termos morfológicos, embora ambos os casos correspondam ao tipo fibrosante (de acordo com a classificação actualmente usada), a exuberância do infiltrado inflamatório linfoplasmocitário intersticial leva-nos, no 1.º caso a classificá-lo como

tipo misto (tipo II), se utilizarmos a classificação inicialmente proposta por Katzenstein e Fiorelli<sup>5</sup>. Em relação à evolução, nota-se a progressão indolente de um dos casos, já com 12 anos de evolução, em contraste com o normalmente observado na IPF. Pelo que diz respeito ao outro caso, em que a gravidade é mais acentuada, aparenta alguma estabilidade, mas o pouco tempo de evolução e a sua gravidade não permitem encarar aquela como segura.

Em conclusão, é de importância primordial o diagnóstico da NSIP, para o que é necessário uma biópsia pulmonar cirúrgica<sup>16</sup>. Esta importância advém da diferente evolução desta patologia, com uma melhor resposta terapêutica e uma sobrevida significativamente maior em relação à IPF, o que torna fundamental a distinção entre as duas<sup>1,4,18,20</sup>. No entanto, mantêm-se algumas dúvidas em relação a esta patologia, nomeadamente se ela corresponde a uma entidade clínico-patológica, apenas a um padrão histológico ou a um grupo de lesões inflamatórias e/ou fibrosantes diversas, ou ainda qual a sua incidência ou prevalência<sup>1,16</sup>. Estas questões levaram a que, apesar do reconhecimento da importância da descrição desta patologia na evolução da classificação e do estudo das IIP, a designação da NSIP como uma entidade clínico-patológica seja dada como provisória no último consenso da ATS/ERS sobre a classificação das IIP<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
3. LIEBOW AA, CARRINGTON CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay editors.

- Frontiers of pulmonary radiology, 1<sup>st</sup> e. New York: Grune & Stratton; 1969. p. 102-141.
4. KATZENSTEIN AL, MYERS J. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
  5. KATZENSTEIN AL, FIORELLI R. Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis. *Am J Surg Pathol* 18 (2): 136-147, 1994.
  6. MYERS J, VEAL CJF, SHIN MS, KATZENSTEIN AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of 6 cases. *Am J Respir Crit Care Med* 1987; 135 (4): 880-884.
  7. TRAVIS WD, FOX CH, DEVANEY KO, WEISS LM, O'LEARY TJ, OGNIBENE FP, SUFFREDINI AF, ROSEN MJ, COHEN MB, SHELHAMER J. Lymphoid pneumonias in 50 adult patients infected with the human immunodeficiency virus: lymphocytic interstitial pneumonitis versus nonspecific interstitial pneumonias. *Hum Pathol* 1992; 23: 529-541.
  8. BATUNGWANAYO J, TAELEMAN H, LUCAS S, BOGAERTS J, ALARD D, KAGAME A, BLANCHE P, CLERINX J, VAN DE PERRE P, ALLEN S. Pulmonary disease associated with the human immunodeficiency virus in Kingali, Rwanda. A fiberoptic bronchoscopic study of 111 cases of undetermined etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1591-1596.
  9. FELDMAN NT, PENNINGTON JE, EHRIE MG. Transbronchial lung biopsy in the compromised host. *JAMA* 1977; 238: 1377-9.
  10. RUBINO C, HILL ME, MILAN S., O' BRIEN MER, CUNNINGHAM D. Idiopathic pneumonia syndrome after high dose chemotherapy for relapsed Hodgkin's disease. *Br. J Cancer* 1997; 75: 1044-1048.
  11. NAGAI S, KITAICHI M, ITOH H, NISHIMURA K, IZUMI T, COLBY TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/ fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010-1019.
  12. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, MYERS JL, TAZELAAR HD, SCHROEDER DR, OFFORD KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
  13. COTTIN V, DONSBECK AV, REVEL D, LOIRE R, CORDIER JF. Nonspecific Interstitial Pneumonia- Individualization of a Clinicopathologic Entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1286-1293
  14. TRAVIS WD, MATSUI K, MOSS J, FERRANS VJ. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 19-33.
  15. DANIIL ZD, GILCHRIST FC, NICHOLSON, HANSELL DM, HARRIS J, Colby TV, DU BOIS RM. A Histologic Pattern of Nonspecific Interstitial Pneumonia is Associated with a Better Prognosis Than Usual Intertitial Pneumonia in Patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 899-905.
  16. FLAHERTY KR, TRAVIS WD, COLBY TV, TOWES GB, KAZEROONI EA, GROSS BH, JAIN A, STRAWDERMAN III RL, FLINT A, LYNCH III JP, MARTINEZ FJ. Histopathologic Variability in Usual and Nonspecific Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (9): 1722-1727.
  17. NICHOLSON AG, COLBY TV, DUBOIS RM, HANSELL DM, WELLS AU. The prognostic significance of the Histologic Pattern of Interstitial Pneumonia in Patients Presenting with Clinical Entity of Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2213-2217.
  18. MYERS JL. NSIP, UIP and the ABCs of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 1998; 12: 1003-1004.
  19. RHIA RL, DUHIG EE, CLARKE BE, STEELE RH, SLAUGHTER RE, ZIMMERMAN PV. Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 1114-1118.
  20. FLAHERTY KR, MARTINEZ FJ, TRAVIS W, LYNCH III JP. Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22 (4): 423-433.
  21. AKSAMIT TR. Nonspecific Interstitial Pneumonitis. *Pulmonary Diseases- Part II*, Mayo Internal Medicine Board Review, pag. 899.
  22. PARK CS, JEON JW, PARK SW, LIM GI, JEONG SH, UH ST, PARK JS, CHOI DL, JIN SY, KANG CH. Nonspecific Interstitial Pneumonia/ Fibrosis: clinical manifestations, histologic and radiologic features. *Korean J Intern Med* 1996; 11: 122-132.
  23. JOHKOH T, MULLER NL, COLBY TV, ICHIKADO K, TANIGUCHI H, KONDO FUJIMOTO K, KINOSHITA M, ARAKAWA H, YAMADA H, SUGA M, ANDO KOYAMA M, NAKAMURA H. Nonspecific interstitial pneumonia: correlation between thin section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology* 2002; 225 (1): 199-204.
  24. MACDONALD SL, RUBENS MB, HANSELL DM, COPLEY SJ, DESAI SR, DU BOIS RM, NICHOLSON AG, COLBY TV, WELLS AU. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221 (3): 600-5.
  25. NISHIYAMA O, KONDOH Y, TANIGUSHI H, YAMAKI K, SUZUKI R, YOKO T, TAKAGI K. Serial high resolution CT findings in nonspecific interstitial pneumonia/ fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24 (1): 41-6.
  26. KIM EY, LEE KS, CHUNG MP, KWON OJ, KIM TS, HWANG JH. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: serial high resolution CT findings with functional correlation. *Am J Roentgenol* 1999 Oct; 173 (4): 949-53.
  27. KIM TS, LEE KS, CHUNG MP, HAN J, PARK JS, HWANG JH, KWON O, RHEE CH. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high resolution CT and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1998; 171 (6): 1645-50.

PNEUMONITE INTERSTICIAL NÃO ESPECÍFICA: ENTIDADE CLÍNICO-PATOLÓGICA, PADRÃO HISTOLÓGICO OU APENAS GRUPO HETEROGÊNEO DE PNEUMONITES INTERSTICIAIS NÃO CLASSIFICADAS?/ANTÓNIO MORAIS, M. CONCEIÇÃO SOUTO MOURA, M. ROSA CRUZ, ISABEL GOMES

28. FUJITA J, YAMADORI I, SUEMITSU I, YOSHINOCHI T, OHTSUKI Y, YAMAJI Y, KAMEI T, KOBAYASHI M, NAKAMURA Y, TAKAHARA J. Clinical features of nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med* 1999; 93: 113-118.
29. PARK JS, LEE KS, KIM JS, PARK CS, SUH YL, CHOI DL, KIM KJ. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* 1995; 195 (3): 645-8.
30. AKIRA M, INOUE G, YAMAMOTO S, SAKATANI M. Nonspecific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax* 2000; 55: 854-859.
31. NAGAI S, KITAICHI M, IZUMI T. Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 256-260.
32. PARK CS, CHUNG SW, KI SY, LIM G-I, UH ST, KIM YH, CHOI DI, PARK JS, LEE DW, KITAICHI M. Increased Levels of Interleukin-6 Are Associated with Lymphocytosis in Bronchoalveolar Lavage Fluids of Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia.
32. BOUROS D, WELLS A, NICHOLSON A, COLBY T, POLYCHRONOPOULOS V, PANTELIDIS P, HASLAM P, VASSILAKIS D, BLACK C, DU BOIS R. Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (12): 1578-79.
34. KIM DS, YOO B, LEE JS, KIM EK, LIM CM, LEE SD, KOH Y, KIM WS, KIM WD, COLBY TV, KITAICHI M. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19 (2): 121-7.
35. NANKI N, FUJITA J, YAMAJI Y, MAEDA H, KUROSE T, KAJI M, SATOH K, MIYATANI K, YAMADORI I, OHTSUKI Y, ISHIDA T. Nonspecific Interstitial pneumonia/ fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Intern Med* 2002; 41 (10): 867-70.