



# Fibrose pulmonar familiar: um espectro heterogêneo de apresentações

Ana Beatriz Hortense<sup>1,a</sup>, Marcel Koenigkam dos Santos<sup>2,b</sup>, Danilo Wada<sup>3,c</sup>, Alexandre Todorovic Fabro<sup>4,d</sup>, Mariana Lima<sup>5,e</sup>, Silvia Rodrigues<sup>5,f</sup>, Rodrigo Tocantins Calado<sup>2,g</sup>, José Baddini-Martinez<sup>2,h</sup>

1. Programa de Pós-Graduação, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
  2. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
  3. Serviço de Radiologia, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
  4. Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
  5. Setor de Doenças do Aparelho Respiratório, Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-3942-6087>  
b. <http://orcid.org/0000-0002-7160-4691>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-6433-4849>  
d. <http://orcid.org/0000-0002-7687-3161>  
e. <http://orcid.org/0000-0002-5438-3428>  
f. <http://orcid.org/0000-0002-4909-9617>  
g. <http://orcid.org/0000-0002-7966-6029>  
h. <http://orcid.org/0000-0001-8160-5084>

Recebido: 9 março 2018.

Aprovado: 29 outubro 2018.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar familiar (FPF) pode ser definida como a ocorrência de pelo menos dois casos de algum tipo de pneumonia intersticial fibrosante (PIF) em membros de uma mesma família biológica.<sup>(1)</sup> Ainda que alguns estudos empreguem definições mais restritivas, tais como a exigência dos afetados serem parentes até no máximo em terceiro grau, o primeiro conceito é atualmente bastante aceito.<sup>(2,3)</sup> É importante notar que as formas de pneumopatias intersticiais que acometem os parentes não precisam ser, obrigatoriamente, as mesmas.<sup>(1,2)</sup>

Classicamente sempre se admitiu que quadros de FPF fossem raros. Um documento referendado por diversas sociedades internacionais estimou que a frequência de formas familiares de fibrose pulmonar idiopática (FPI)

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever as características clínicas, funcionais e radiológicas de um grupo de casos índice diagnosticados com fibrose pulmonar familiar (FPF) no Brasil. **Métodos:** Trinta e cinco pacientes com FPF (18 mulheres; 51,4%), com mediana de idade de 66,0 anos (variação: 35,5-89,3 anos), responderam a um questionário padronizado e foram submetidos a testes de função pulmonar e TCAR de tórax. Tecido pulmonar foi obtido para revisão em 6 casos: a partir de biópsias cirúrgicas em 5 e de autópsia em 1. **Resultados:** Antecedentes de tabagismo e de exposição a aves ou mofo foram referidos por 45,7% e 80,0% dos casos, respectivamente. Tosse e dispneia significativa foram referidas por 62,8% e 48,6% dos pacientes, respectivamente. Estertores finos foram detectados em 91,4% dos indivíduos. Em 4 pacientes, os achados levantaram suspeitas de doença dos telômeros. As medianas da CVF e da DLCO foram, respectivamente, de 64,9% (variação: 48,8-105,7%) e 38,9% (variação: 16,0-60,0%) em porcentagem dos valores previstos. Apesar de espirometria normal, 9 pacientes exibiram DLCO reduzida. Em relação às TCAR, padrões típicos de pneumonia intersticial usual foram encontrados em 6 pacientes (17,1%). Em 25 casos (71,5%) os achados tomográficos foram mais consistentes com um diagnóstico de não relacionado a fibrose pulmonar idiopática. Em 11 pacientes (31,4%) o padrão radiológico foi incomum para doença pulmonar intersticial. Das seis amostras de tecido pulmonar analisadas, quatro mostraram pneumonias intersticiais com acentuação bronquiocêntrica e, em função de outros dados clínicos e radiológicos, pneumonite de hipersensibilidade foi diagnosticada. **Conclusões:** Pacientes com FPF podem apresentar características clínicas diversas. A maioria das TCAR desses pacientes exibe padrões não típicos de pneumonia intersticial usual. A pesquisa da história clínica de outros casos de pneumopatias fibrosantes na família deve ser feita em todos os pacientes em investigação, independentemente da idade.

**Descritores:** Fibrose pulmonar idiopática; Testes de função respiratória; Tomografia computadorizada por raios X.

era inferior a 5%.<sup>(4)</sup> Contudo, quando profissionais da saúde foram especificamente treinados para pesquisar casos de PIF em familiares de indivíduos diagnosticados com FPI, a prevalência do achado familiar chegou a 20%.<sup>(5)</sup> Portanto, a FPF pode ser uma condição bem mais comum do que se imagina, desde que adequadamente investigada.

Um motivo adicional para o interesse pela FPF ter crescido muito em tempos recentes é a possibilidade de que mecanismos genéticos identificados para formas familiares de PIF também possam estar relacionados com a patogênese de formas esporádicas dessas doenças, em especial a FPI. Um exemplo de importante mecanismo genético compartilhado por FPF e FPI esporádica é o polimorfismo rs35705950 do *promoter* do gene *MUC5B*, que, quando presente em dois alelos, aumenta em mais

## Endereço para correspondência:

José Baddini-Martinez. Avenida Bandeirantes, 3900, CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel.: 55 16 3602-2531. E-mail: baddini@mrp.usp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo: 470238/2014-3).

de 20 vezes os riscos para o surgimento de ambas as doenças.<sup>(6)</sup> Outro grupo de genes muito relevantes, que podem se mostrar associados ao surgimento de quadros esporádicos ou familiares de PIF, é aquele relacionado com a função dos telômeros.<sup>(7,8)</sup>

Ainda que os aspectos genéticos sejam dos mais expressivos a ser estudados em pacientes com FPF, a investigação das apresentações clínicas, radiológicas e anatomopatológicas é igualmente importante, pois tem sido reconhecida a possibilidade de uma grande diversidade de fenótipos nesses pacientes.<sup>(1-3)</sup> Deve-se notar ainda que, no melhor do nosso conhecimento, não existe, até o momento, nenhum estudo publicado sobre qualquer aspecto relacionado com a FPF a partir de dados colhidos da população brasileira. Em função do exposto, o presente artigo teve como finalidade descrever as características clínicas, funcionais e radiológicas de casos índice diagnosticados como FPF em nosso país. Além disso, também são discutidos os achados histológicos dos pacientes que foram submetidos a biópsias pulmonares.

## MÉTODOS

### Pacientes

O presente estudo é uma série de casos composta por casos índice com FPF. Foi realizada uma busca ativa por casos de FPF a partir do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, localizado na cidade de Ribeirão Preto (SP), no período entre março de 2014 e novembro de 2017. Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que exibissem diagnóstico de PIF e que tivessem dentro da família biológica pelo menos um caso adicional desse tipo de doença. Só foram incluídos no estudo pacientes cujas radiografias de tórax e/ou TCAR e as de pelo menos um parente acometido pudessem ser analisadas pelos membros da equipe de pesquisa. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento informado, e o protocolo de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Processo no. 883.203).

### Avaliação clínica e laboratorial

Com o emprego de uma ficha padronizada foram colhidas informações clínicas de todos os casos índice identificados. Os dados colhidos incluíram informações demográficas, idade ao início dos sintomas, idade ao diagnóstico de PIF, grau de parentesco do familiar acometido mais próximo, história de exposições ambientais, manifestações compatíveis com doenças colágeno-vasculares, sintomas digestivos altos, grau de dispnéia avaliado pela escala *Medical Research Council* modificada,<sup>(9)</sup> intensidade da tosse e presença de expectoração, sibilância, estertores finos e hipocratismos digitais, assim como medida de SpO<sub>2</sub> em repouso e em ar ambiente.

Os voluntários foram submetidos a espirometrias em equipamentos aprovados para uso pela *American*

*Thoracic Society*, com medidas de capacidades, volumes pulmonares e DLCO, seguindo normas e recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.<sup>(10)</sup> Os valores de normalidade para os parâmetros funcionais respiratórios foram calculados a partir de equações derivadas para a população brasileira.<sup>(11-13)</sup>

Exames de TCAR de tórax foram realizados utilizando um mesmo protocolo: aparelhos com multidetectores, aquisição de imagens volumétricas em inspiração e expiração, sem a administração de meio de contraste iodado.

As imagens tomográficas foram analisadas de maneira cega por dois médicos radiologistas torácicos, que classificaram os padrões encontrados, inicialmente, em uma de quatro categorias, segundo recomendações da *Fleischner Society*<sup>(14)</sup>: (i) padrão típico de pneumonia intersticial usual (PIU); (ii) padrão provável de PIU; (iii) padrão indeterminado para PIU; e (iv) achados tomográficos mais consistentes com um diagnóstico não relacionado a PFI. Nos casos incluídos na última classe, sempre foi feita uma tentativa de categorização dentro dos padrões específicos de pneumopatias intersticiais, como, por exemplo, pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonite de hipersensibilidade (PH), pneumonia em organização (PO), etc.<sup>(15,16)</sup> Quando essa subcategorização não foi possível, empregou-se a designação de padrão incomum. Nos casos em que os diagnósticos dos radiologistas não foram concordantes na leitura independente, foram obtidos diagnósticos de consenso em reunião conjunta.

Todos os exames anatomopatológicos disponíveis foram revistos por um mesmo médico patologista especializado em patologia pulmonar, segundo critérios histomorfológicos estabelecidos pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society* e *Pulmonary Pathology Society*.<sup>(15,17)</sup>

Os resultados estão apresentados na forma de frequências em categorias e, devido à natureza da distribuição da maioria dos resultados, na forma de medianas e extremos de variação.

## RESULTADOS

A série de casos foi composta por 35 pacientes, cujas características clínicas estão listadas na Tabela 1. Houve um discreto predomínio de mulheres (51,4%) em relação aos homens. A mediana de idade do grupo no momento da avaliação foi de 66,0 anos, variando entre 35,5 e 89,3 anos. A mediana de idade dos pacientes no momento do surgimento de sintomas atribuíveis à doença pulmonar foi de 63,2 anos (34,0-84,0 anos). A mediana de idade ao estabelecimento do diagnóstico da doença pulmonar foi de 64,0 anos (35,3-85,0 anos). A comprovação da ocorrência de PIF em algum familiar foi obtida através da análise de TCAR, em 22 casos (62,9%); TCAR e exame anatomopatológico, em 3 casos (8,6%); e análise apenas de radiografias simples de tórax, em 10 (28,6%). Informações mais detalhadas dos dados disponíveis para os familiares acometidos encontram-se disponíveis no suplemento

**Tabela 1.** Características clínicas de 35 casos índice de fibrose pulmonar familiar.

Características	n (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	17 (48,6)
Feminino	18 (51,4)
<b>Idade na avaliação, anos</b>	
≤ 30	0 (0,0)
30-39	2 (5,7)
40-49	2 (5,7)
50-59	5 (14,3)
60-69	12 (34,3)
70-79	10 (28,6)
≥ 80	4 (11,4)
<b>Idade ao início dos sintomas, anos</b>	
≤ 30	0 (0,0)
30-39	2 (5,7)
40-49	3 (8,6)
50-59	9 (25,7)
60-69	14 (40,0)
70-79	5 (14,3)
≥ 80	2 (5,7)
<b>Idade ao estabelecimento do diagnóstico, anos</b>	
≤ 30	0 (0,0)
30-39	3 (8,6)
40-49	2 (5,7)
50-59	6 (17,8)
60-69	14 (40)
70-79	8 (22,9)
≥ 80	2 (5,7)
<b>Parentesco com acometido mais próximo</b>	
Primeiro grau	34 (97,1)
Segundo grau	1 (2,9)
<b>Tabagismo</b>	
Atual	14 (40,0)
Passado	19 (54,3)
Nunca fumou	
<b>Exposições ambientais atuais ou pregressas</b>	
Ausente	7 (20,0)
Mofo	8 (22,9)
Aves	20 (57,1)
<b>Tosse</b>	
Ausente ou discreta	13 (37,2)
Diária pouco intensa	16 (45,7)
Diária muito intensa	6 (17,1)
<b>Dispneia, MRCm</b>	
Grau 0	6 (17,1)
Grau 1	12 (34,3)
Grau 2	6 (17,1)
Grau 3	4 (11,5)
Grau 4	7 (20,0)
<b>Expectoração</b>	
Ausente	23 (65,7)
Presente	12 (34,3)
Escarros com sangue	2 (5,7)

MRCm: escala *Medical Research Council* modificada.

**Tabela 1.** Continuação...

Características	n (%)
Sibilância	
Ausente	23 (65,8)
Em infecções de vias aéreas	10 (28,6)
Frequente, mas leve	2 (5,7)
Hipocratismo digital	
Ausente	28 (80,0)
Presente	7 (20,0)
Estertores finos	
Ausentes	3 (8,6)
Presentes	32 (91,4)
SpO <sub>2</sub> , %	
≥ 96	20 (57,1)
91-95	9 (25,7)
86-90	1 (2,9)
81-85	3 (8,6)
≤ 80	2 (5,7)

MRCm: escala *Medical Research Council* modificada.

on-line (Quadro S1), disponível no site do JBP ([http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_anexo.asp?id=64](http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=64)).

História de tabagismo esteve presente em 45,7% dos pacientes, enquanto outras exposições ambientais relevantes foram referidas por 80,0% dos casos. Deve-se enfatizar que história de exposição a aves esteve presente em 57,1% dos indivíduos. Tosse, em algum grau, foi referida por 62,8% e dispneia de grau ≥ 2 pela escala *Medical Research Council* modificada, por 48,6% dos pacientes. História de sibilância e expectoração foram achados pouco frequentes. Ainda que 91,4% dos pacientes exibissem ao exame estertores finos, hipocratismo digital só foi encontrado em 20,0%. Nenhum dos indivíduos avaliados referia ou exibiu manifestações compatíveis com a ocorrência de doenças colágeno-vasculares. A mediana de SpO<sub>2</sub> medida em ar ambiente foi de 96%, variando entre 70% e 98%. Seis pacientes mostraram valores de SpO<sub>2</sub> ≤ 90%.

Quatro pacientes (11,4%) mostravam achados clínicos que levantavam suspeitas de doença relacionada a telômeros: síndrome mielodisplásica, em 2; e hepatopatia crônica, em 2, sendo 1 apenas com cirrose hepática e 1 também com história de cabelos brancos antes dos 25 anos de idade.

Do ponto de vista funcional, os valores medianos e extremos de variação da CPT, CVF, VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/CVF e DLCO foram, respectivamente, em porcentagem dos valores previstos, 68,0% (41,3-102,4%), 64,9% (48,8-105,7%), 69,3% (49,1-117,9%), 108,5% (84,0-124,0%) e 38,9% (16,7-60,0%; Tabela 2). Fluxos aéreos expiratórios supranormais, definidos por relações VEF<sub>1</sub>/CVF superiores a 105% do previsto, estiveram presentes em 77,1% dos pacientes. Dos 35 pacientes avaliados, os padrões dos distúrbios ventilatórios puderam ser classificados como restritivos, em 22 (62,8%); normais, em 7 (20,0%); indeterminados, em 5 (14,3%); e obstrutivo leve, em 1 (2,9%). Os

valores da DLCO mostraram-se reduzidos em todos os pacientes em que foi possível pesquisá-la (n = 30).

Do ponto de vista tomográfico, o padrão típico e o padrão indeterminado de PIU foi detectado em 6 (17,1%) e em 4 pacientes (11,4%), respectivamente. A maioria dos casos (n = 25; 71,4%) exibiu padrão não relacionado com FPI. Desses últimos casos, 11 (31,4%) exibiam padrão de doença intersticial incompleto, ou seja, não passíveis de classificação dentro de padrões radiológicos previamente descritos para pneumopatias intersticiais. Dos demais 14 casos, 9 (25,7%) puderam ser classificados como portadores com achados de TCAR compatíveis com PINE; 3 (8,6%), com achados de TCAR compatíveis com PO; e 2 (5,7%), com achados de TCAR compatíveis com PH crônica (Tabela 3 e Figura 1).

Tecido pulmonar foi obtido para uma minuciosa revisão anatomopatológica em 6 casos, sendo 1 proveniente de autópsia e 5 provenientes de biópsias cirúrgicas. O padrão tomográfico do paciente que foi submetido à necrópsia era originalmente sugestivo de PINE, mas, ao final da evolução, exibia extensas áreas em vidro fosco e consolidações. Nesse caso o material de autópsia revelou dano alveolar difuso e PO em vários estágios de organização. Outro caso mostrou achados de TCAR com padrão indeterminado para PIU, e a biópsia demonstrou pneumonite intersticial celular e fibrosante não classificável, com múltiplos agregados linfóides (Figura 2A). Essa paciente não exibia manifestações clínicas sugestivas de alguma doença colágeno-vascular, e a pesquisa de autoanticorpos foi igualmente negativa. Nos 4 casos remanescentes, os achados tomográficos foram sugestivos de PINE, em 2; e de PH crônica, em 2, sendo que os estudos histológicos mostraram padrões de pneumonite intersticial com acentuação bronquiocêntrica em todos, com destacadas áreas de PO associadas, em 3 (Figura 2B). Esses 4 casos

**Tabela 2.** Achados de função pulmonar em 35 casos índice de fibrose pulmonar familiar.<sup>a</sup>

Achados	n (%)
<b>CPT<sup>b</sup></b>	
≥ 80	12 (38,7)
70-79	3 (9,7)
60-69	6 (19,4)
50-59	6 (19,4)
40-49	4 (12,9)
≤ 39	0 (0,0)
<b>CVF</b>	
≥ 80	8 (22,9)
70-79	6 (17,1)
60-69	8 (22,9)
50-59	11 (31,4)
40-49	2 (5,7)
≤ 39	0 (0,0)
<b>VEF<sub>1</sub></b>	
≥ 80	11 (31,4)
70-79	6 (17,1)
60-69	13 (37,1)
50-59	4 (11,4)
40-49	1 (2,9)
≤ 39	0 (0,0)
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>	
≥ 110	16 (45,7)
100-109	14 (40,0)
90-99	4 (11,4)
80-89	1 (2,9)
≤ 79	0 (0,0)
<b>DLCO<sup>c</sup></b>	
≥ 60	0 (0,0)
50-59	8 (26,7)
40-49	5 (16,7)
30-39	10 (33,3)
20-29	4 (13,35)
≤ 19	3 (10,0)

<sup>a</sup>Todos os achados estão em porcentagem do valor previsto. <sup>b</sup>Dados disponíveis para 31 pacientes. <sup>c</sup>Dados disponíveis para 30 pacientes.

não exibiam sintomas digestivos relevantes, mas relatavam exposição a pássaros e foram, portanto, após discussão multidisciplinar, diagnosticados com PH.

## DISCUSSÃO

O presente estudo descreve as características clínicas da primeira série de casos índice de pacientes com FPF investigada no Brasil. Do observado, o elemento principal que sobressai é a grande variedade das formas de apresentação clínica e radiológica exibidas pela doença.

Do ponto de vista sintomatológico, ainda que as manifestações clínicas iniciais atribuíveis à doença tenham surgido entre 50 e 69 anos em 65,7% dos casos, elas puderam aparecer em pacientes com idades tão extremas quanto 34 e 84 anos. Como consequência,

14,3% dos diagnósticos foram realizados em pacientes com idades inferiores a 50 anos, enquanto 5,7% tinham idades superiores a 80 anos. Certamente que, para um clínico atento, a presença de PIF em um paciente com idade inferior a 50 anos chama a atenção para a possibilidade de doença familiar.<sup>(1,5)</sup> Contudo, o mesmo normalmente não acontece quando se trata de indivíduos com idade mais avançada, particularmente depois dos 80 anos. Portanto, os resultados atuais apontam para a necessidade da pesquisa minuciosa da presença de outras pneumonias intersticiais em familiares, independentemente da idade ao surgimento dos sintomas ou ao estabelecimento do diagnóstico do paciente investigado.

Na casuística atual, outro caso de PIF foi identificado em pelo menos um parente do primeiro grau (pai, mãe ou irmão) em 97,1% dos indivíduos. Em apenas uma situação o parente mais próximo afetado foi um tio materno. Esse tipo de constatação reforça o significado dos resultados agora encontrados.

Quanto à pesquisa de antecedentes, 45,7% referiram história de tabagismo corrente ou pregresso, enquanto 80,0% dos acometidos reportaram exposição, atual ou antiga, a ambientes com bolor ou aves. Para a maioria dos autores, o surgimento de quadros de FPF não está apenas na dependência de fatores genéticos, mas é consequência da interação dessas anormalidades com exposições ambientais nocivas, as quais propiciam um adicional microambiente intracelular e intersticial modulador de vias moleculares dependentes de polimorfismos de nucleotídeo único, *splicing* alternativos, pequenos RNAs, atividade enzimática e mecanismos epigenéticos para a promoção de um ambiente favorável à instalação de fibrose.<sup>(18-20)</sup> Em outras palavras, os indivíduos nascem com uma predisposição para a doença, a qual poderá ou não se desenvolver na dependência dos tipos de exposição ambiental que vierem a acontecer. Certamente que os achados atuais apontam na mesma direção dessas hipóteses. Além disso, fica constatada a elevadíssima prevalência de fatores de risco para PH em pacientes no Brasil. Naturalmente, o último achado pode ser apenas reflexo de a amostra atual ser constituída quase que exclusivamente (91,4%) por pacientes moradores em cidades do interior paulista. Em pacientes com FPF moradores em aglomerados urbanos maiores, a exposição a aves e animais, talvez, seja menos comum.

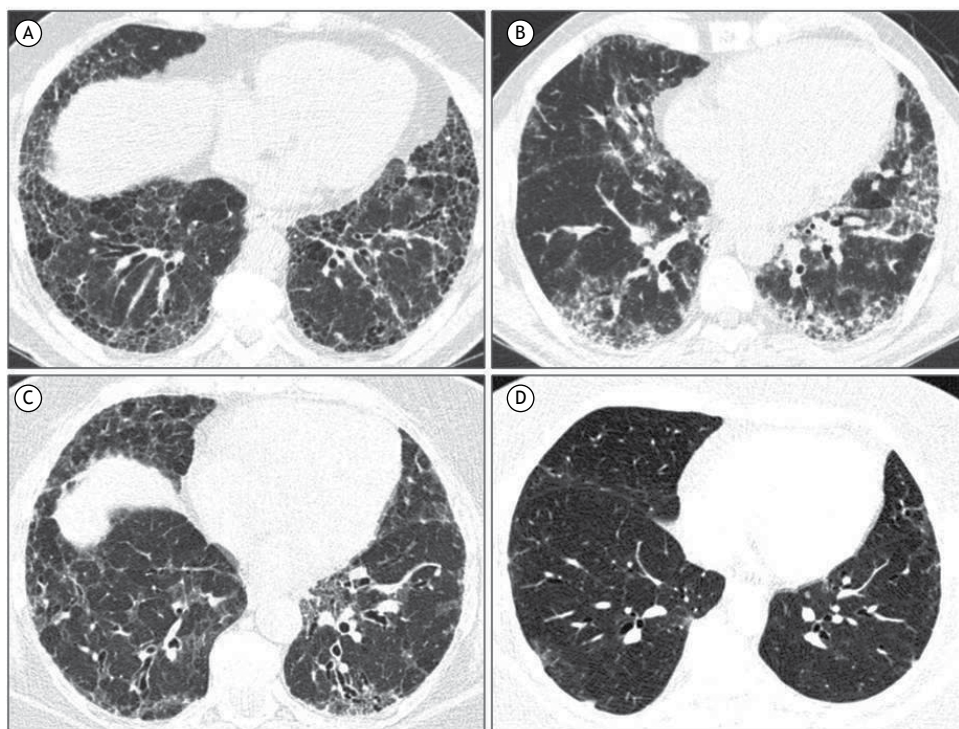
Como esperado, em se tratando de quadros intersticiais pulmonares, dispneia e tosse seca foram as queixas clínicas mais comuns, presentes, respectivamente, em 82,9% e 61,8% dos pacientes.<sup>(21)</sup> Além disso, estertores finos foram detectados na ausculta de 91,4% dos indivíduos, apontando para a importância da pesquisa desse achado na suspeita de PIF de qualquer natureza.<sup>(22,23)</sup>

Clinicamente, a doença relacionada a telômeros como causa da FPF foi suspeitada em quatro ocasiões, devido à ocorrência simultânea de anormalidades hematológicas, hepatopatias crônicas e história de embranquecimento precoce dos cabelos.<sup>(24,25)</sup> Ainda

**Tabela 3.** Padrões tomográficos de 35 casos índice de fibrose pulmonar familiar.

Padrões	n	%
Típico de PIU	6	17,1
Provável PIU	0	0,0
Indeterminado para PIU	4	11,4
Mais consistente com um diagnóstico não relacionado a FPI	25	71,4
Padrões incaracterísticos de PIF	11	31,4
Compatível com PINE	9	25,7
Compatível com pneumonia em organização	3	8,6
Compatível com pneumonia de hipersensibilidade	2	5,7

PIU: pneumonia intersticial usual; FPI: fibrose pulmonar idiopática; PIF: pneumonia intersticial fibrosante; e PINE: pneumonia intersticial não específica.



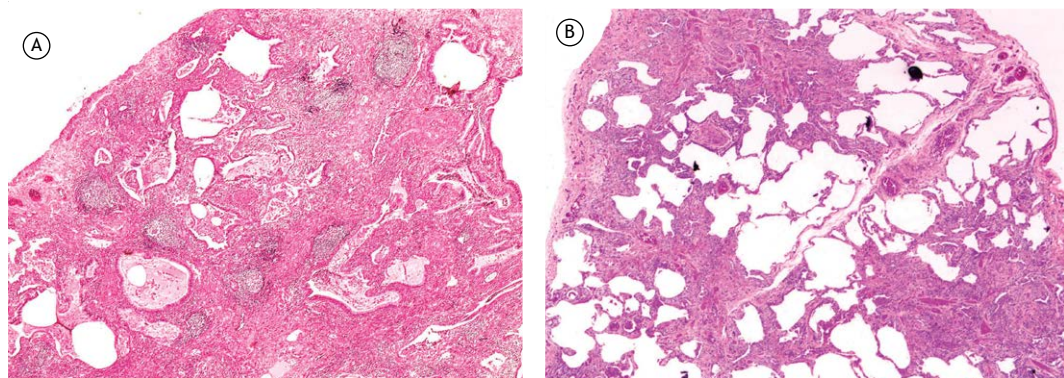
**Figura 1.** Imagens axiais de TCAR em janela pulmonar, representativas de pacientes com fibrose pulmonar familiar. Em A, paciente com padrão típico de pneumonia intersticial usual. Em B, paciente com achados tomográficos mais consistentes com um diagnóstico de não fibrose pulmonar idiopática, compatível com pneumonia intersticial não específica. Em C, paciente com achados tomográficos mais consistentes com um diagnóstico de não fibrose pulmonar idiopática, compatível com pneumonia de hipersensibilidade crônica. Em D, paciente com padrão indeterminado para pneumonia intersticial usual.

que tais achados não sejam específicos para esse diagnóstico, sua pesquisa nos pacientes e em familiares é importante já que constituem indicação para a realização de exames de biologia molecular para a medida do tamanho de telômeros no sangue periférico, bem como o sequenciamento da nova geração para genes específicos.<sup>(26)</sup>

Funcionalmente, a maioria dos pacientes exibiu padrões compatíveis com distúrbios restritivos, o que era esperado diante da natureza das pneumopatias em investigação. O único paciente que mostrou distúrbio obstrutivo, classificado como de grau leve, exibiu tabagismo passado de 50 anos-maço. Muito relevante, os valores da DLCO mostraram-se substancialmente

reduzidos em todos os pacientes nos quais o teste foi obtido, ressaltando a grande sensibilidade diagnóstica desse exame em pacientes com PIF.<sup>(27)</sup> A importância da pesquisa da DLCO em pacientes com quadros de FPF fica mais evidente quando constatamos que todos os 9 pacientes com espirometrias normais e pesquisa da DLCO tiveram valores de DLCO alterados.

Na presente casuística o padrão tomográfico típico de PIU foi encontrado em apenas 6 casos (17,1%). A grande maioria dos pacientes (n = 25; 71,4%) exibiu achados tomográficos mais consistentes com um diagnóstico não relacionado a FPI. A análise desse último grupo permitiu a determinação de padrões tomográficos específicos em apenas 14 pacientes



**Figura 2.** Perfis histopatológicos representativos de pneumopatias intersticiais familiares. Em A, padrão "inclassificável". Notar a difusa distorção arquitetural fibroplásica com formações de cistificações associada a agregados linfóides. Em B, padrão de "acentuação bronquiolocêntrica". Notar o predominante acometimento fibroplásico peribronquiolar com extensão subpleural "em delta" associada a pneumonia em organização. Ressaltam-se o septo interlobular e o restante da pleura com aspectos habituais (H&E; aumento: 5× para ambas).

(40,0%). Portanto, chama a atenção o grande número de acometidos por FPF ( $n = 11$ ; 31,4%) com padrões tomográficos incharacterísticos.

Ainda que pelo menos um artigo tenha reportado uma frequência elevada de padrões tomográficos compatíveis com PIU na FPF,<sup>(2)</sup> os resultados atuais mostram grande similaridade com o encontrado em outro estudo envolvendo uma casuística numerosa, na qual 160 (55%) de 289 acometidos por FPF exibiram padrões tomográficos não classificáveis.<sup>(28)</sup> Naquele estudo, nos casos em que foi possível identificar um padrão de pneumopatia intersticial definitiva ou provável, foram detectados, respectivamente, PIU, PINE, PH e PO em 22%, 12%, 6% e 2%.<sup>(28)</sup> Essa investigação foi realizada por especialistas de renome e, ao que tudo indica, também envolveu uma revisão mais rigorosa daqueles dados previamente publicados. Assim, os resultados atuais apontam para a mesma direção de evidências prévias sugestivas de que o padrão típico de PIU aparece apenas em uma minoria de pacientes acometidos por FPF. De maneira divergente dos resultados observados naquele estudo,<sup>(28)</sup> na presente investigação o padrão PIU foi menos frequentemente encontrado do que padrão PINE, podendo esse achado estar condicionado a particularidades locais. Apesar do último fato, o presente estudo reforça o conceito de que o mais comum é a detecção de padrões tomográficos não classificáveis.

Pode-se argumentar que os padrões não classificáveis representem doença inicial e possam evoluir posteriormente para padrões mais específicos, particularmente PIU. Uma resposta definitiva sobre essa possibilidade só será fornecida com o desenvolvimento de estudos longitudinais bem desenhados. Porém, na investigação atual, padrões incharacterísticos foram observados até em pacientes com idade avançada. Além disso, um estudo que avaliou exames de 26 pacientes com FPF em duas ocasiões, separadas por uma mediana de tempo de 1.049 dias, relatou que apenas padrões iniciais de possível PIU progrediram para imagens típicas de PIU.<sup>(29)</sup> Portanto, embora o significado atual dos padrões tomográficos não classificáveis da FPF

não seja perfeitamente compreendido, ao que tudo indica, eles não obrigatoriamente correspondem a PIU em fase inicial.

Tecido pulmonar estava disponível para revisão em apenas seis ocasiões. No material de autópsia o padrão encontrado foi "dano alveolar difuso e áreas de PO em diferentes graus de evolução". Ao que tudo indica, esses achados representam eventos terminais, relacionados com um episódio de exacerbação aguda fatal ou ainda com um possível quadro infeccioso sistêmico ou relacionado com ventilação mecânica prolongada.<sup>(30)</sup> Informações mais relevantes foram fornecidas por cinco biópsias cirúrgicas eletivas. Tais biópsias não foram obtidas de maneira sistematizada, e as indicações para sua realização foram influenciadas pela prática assistencial dos médicos responsáveis pelo cuidado desses pacientes.

Em 1 caso o diagnóstico foi "pneumonite intersticial celular e fibrosante não classificável", achado que não causa surpresa, pois um estudo anterior descreveu essa anormalidade em 43,3% das biópsias de pacientes acometidos por FPF.<sup>(31)</sup> Naquele estudo,<sup>(31)</sup> o padrão PIU só foi adequadamente definido em 40% das biópsias. Para os autores,<sup>(31)</sup> mesmo que a maioria das biópsias dos pacientes com FPF exibam características histopatológicas individuais comumente encontradas na PIU, elas frequentemente não se encaixam perfeitamente nas definições atuais desse padrão.

O padrão mais encontrado nas biópsias da investigação atual foi pneumonite intersticial com acentuação bronquiolocêntrica em 4 casos, com áreas de PO associadas em 3. Houve relatos de exposição atual a pássaros, em 2; exposição atual a pássaros e travesseiro de penas de ganso, em 1; e exposição a pássaros no passado, em 1. Os padrões tomográficos eram compatíveis com PH, em 2; e compatíveis com PINE, em 2. Ainda que a interpretação de achados de pneumonite intersticial com acentuação bronquiolocêntrica possa ser um desafio,<sup>(32,33)</sup> em discussão multidisciplinar, 3 casos foram diagnosticados como PH, enquanto 1 foi classificado como provável PH, pois esse indivíduo

também exibia história de trabalho na vulcanização de pneus.

A interpretação de diagnósticos de PH num contexto familiar pode tornar-se problemática caso seja levantado o argumento de que eles refletiriam apenas exposições simultâneas a antígenos em indivíduos convivendo num mesmo ambiente. Contudo, mesmo nesse contexto, entre diversas pessoas expostas, apenas algumas acabam por desenvolver a doença. Desse modo, se dois ou mais familiares desenvolvem PH quando expostos a uma mesma situação ambiental, deve-se supor que eles compartilhem alguma predisposição genética para o estabelecimento do quadro. A revisão das informações disponíveis dos familiares dos 4 pacientes que exibiam pneumonite intersticial com acentuação bronquiocêntrica não sugeriu que se tratava de acometimentos simultâneos de PH. Além disso, devido a presença de comorbidades significativas ou recusa dos pacientes, só foi possível obter amostras de tecido pulmonar em 5 dos 29 casos sem padrão tomográfico de PIU típico. Considerando esse fato, associado à alta prevalência de PH no Brasil, a ocorrência dessa doença na presente casuística pode até estar subestimada.

O presente estudo possui várias limitações, entre elas, o fato de ter sido descritas apenas características dos casos índice. Mesmo tendo sido feito um esforço para investigar outros membros das famílias, o comparecimento de familiares, sintomáticos ou não, foi pequeno infelizmente. Assim, dispusemos de poucas famílias adequadamente investigadas, a grande maioria delas com dados insuficientes para descrições mais aprofundadas. Com o estudo limitado apenas aos casos índice, garantiu-se a homogeneidade do critério de inclusão. Além disso, a ausência da pesquisa de autoanticorpos em diversos pacientes pode ter levado a perda de diagnósticos de pneumonite intersticial com características de autoimunidade em algumas situações. Do mesmo modo, a falta da realização rotineira de

endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica impediu a detecção de casos nos quais o refluxo digestivo possa ter contribuído para a patogênese da doença. Uma última limitação é a ausência de resultados de estudos genéticos, os quais, no momento, ainda precisam ser completados e interpretados.

A heterogeneidade fenotípica dos pacientes com FPF aqui encontrada poderia, teoricamente, ser explicada pela diversidade de mecanismos moleculares genômicos e epigenéticos envolvidos com a patogênese dos quadros. Contudo, não parece ser esse o caso, pois estudos prévios indicam que um único distúrbio genético pode se associar com diferentes formas de apresentação, o inverso sendo igualmente verdadeiro.<sup>(1,7,34)</sup> Diante dessas possibilidades e dos achados do estudo atual, defendemos que o uso da expressão FPF seja abandonado e substituído pela denominação “pneumopatas intersticiais familiares”, designação que reflete melhor a complexidade envolvida com o tema.

Em conclusão, os médicos pneumologistas devem estar cientes da diversidade de formas de apresentação clínica das pneumopatas intersticiais familiares. É nossa observação que, na prática clínica, esse grupo de doenças é frequentemente associado apenas com FPI pelos clínicos. É importante considerar que esse fato guarda implicações, inclusive de natureza terapêutica. Afinal, tudo indica que um paciente com PH, mesmo em contexto familiar, deva ser tratado, pelo menos inicialmente, com o afastamento da exposição suspeita e uso de corticoterapia ao invés do emprego de agentes antifibróticos, os quais estariam mais bem indicados para casos exibindo padrões típicos de PIU na TCAR ou biópsia. Idealmente, num futuro breve, as decisões terapêuticas em casos de pneumopatas intersticiais familiares serão tomadas, muito provavelmente, baseando-se na caracterização adequada dos padrões moleculares integrados individuais de cada paciente.<sup>(35)</sup>

## REFERÊNCIAS

- Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabèze L, Pradère P, Crestani B. Familiar pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir.* 2015;32(4):413-34. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.07.017>
- Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1146-52. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1104OC>
- Rosas IO, Ren P, Avila NA, Chow CK, Franks TJ, Travis WD, et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):698-705. <https://doi.org/10.1164/rccm.200702-254OC>
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, Navarro C, Pérez-Padilla R, Vargas MH, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2011;105(12):1902-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.022>
- Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1503-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013660>
- Hoffman TW, van Moorsel CHM, Borie R, Crestani B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(3):269-280. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000475>
- Calado RT. Telomeres in lung diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;125:173-83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397898-1.00008-6>
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1008-18. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-17. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600006>



13. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):729-37. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600008>
14. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
15. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
16. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008;246(1):288-97. <https://doi.org/10.1148/radiol.2453061881>
17. Miller R, Allen TC, Barrios RJ, Beasley MB, Burke L, Cagle PT, et al. Hypersensitivity Pneumonitis A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(1):120-126. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0138-SA>
18. Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):416-28. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70047-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70047-5)
19. Kaur A, Mathai SK, Schwartz DA. Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis, Prognosis, and Treatment. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:154. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00154>
20. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(6):1717-27. <https://doi.org/10.1183/09031936.00163814>
21. Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Respir J.* 2013;42(4):916-23. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027913>
22. Cottin V, Richeldi L. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis and the importance of early diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2014;23(131):106-10. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008613>
23. Baddini-Martinez J, Vianna E, Silva GA, Donadi EA, Terra-Filho J. Exame físico do tórax e do aparelho respiratório. In: Baddini-Martinez J, Dantas M, Voltarelli JC, editores. *Semiologia Geral e Especializada.* 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013, p. 102-122.
24. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2353-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0903373>
25. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 2012;13(10):693-704. <https://doi.org/10.1038/nrg3246>
26. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, Mitchell DB, Lancaster LH, Worrell JA, et al. Genetic Evaluation and Testing of Patients and Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(11):1423-1428. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1820PP>
27. Sørensen PG, Rossing N, Røth M. Carbon monoxide diffusing capacity: a reliable indicator of bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Eur J Respir Dis.* 1985;66(5):333-40.
28. Lee HY, Seo JB, Steele MP, Schwarz MI, Brown KK, Loyd JE, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* 2012;142(6):1577-1583. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2812>
29. Bennett D, Mazzei MA, Squitieri NC, Bargagli E, Refini RM, Fossi A, et al. Familial pulmonary fibrosis: Clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns. *Respir Med.* 2017;126:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.020>
30. Churg A, Wright JL, Tazelaar HD. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung disease. *Histopathology.* 2011;58(4):525-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03650.x>
31. Leslie KO, Cool CD, Sporn TA, Curran-Everett D, Steele MP, Brown KK, et al. Familial idiopathic interstitial pneumonia: histopathology and survival in 30 patients. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(11):1366-76. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0627-OAI>
32. Kuranishi LT, Leslie KO, Ferreira RG, Coletta EA, Storrer KM, Soares MR, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respir Res.* 2015;16:55. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0213-7>
33. Santos MK, Fabro AT, Baddini-Martinez J. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(2):e5. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30019-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30019-5)
34. Borie R, Kannengiesser C, Crestani B. Familial forms of nonspecific interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: clinical course and genetic background. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(5):455-61. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328356b15c>
35. Spagnolo P, Cottin V. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanistic pathways to personalised medicine. *J Med Genet.* 2017;54(2):93-99. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103973>