

Doença alveolar infreqüente em mulher de 55 anos

MARIA CONCEIÇÃO C.A.M. QUEIROZ¹, MARIA AUXILIADORA CARMO MOREIRA²,
MAURÍCIO SÉRGIO BRASIL LEITE³, KARLA C.M.A. CURADO⁴, FERNANDA MIRANDA DE OLIVEIRA⁴

RELATO DO CASO

W.B.V.S., 55 anos, sexo feminino, branca, advogada, procedente e natural de Goiânia, referia dispnéia aos grandes esforços havia 3 anos. Ex-tabagista (17 anos/maço), abandonara o hábito havia 15 anos. Hipertensão arterial diagnosticada havia 5 anos, fazendo uso de *Adalat oros* (30mg/dia). Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, discretamente dispnéica, corada; cianótica +/4+, FC = 90bpm; PA: 120/80mmHg. A ausculta pulmonar revelava murmúrio vesicular audível com estertores finos em dois terços inferiores bilateralmente.

Exames laboratoriais: Hb: 15,1g/dl; HT = 45,4%, leuc = 6.100 (B-1/S42/E-2/L-46); plaq = 351.000/mm³. Gasometria arterial em ar ambiente = pH: 7,45; PaCO₂ = 30 mmHg; PaO₂ = 56mmHg; SaO₂ = 92%. Espirometria: dentro dos limites da normalidade. Radiografia de tórax: infiltrado alveolar em 2/3 inferiores bilateralmente (figura 1).

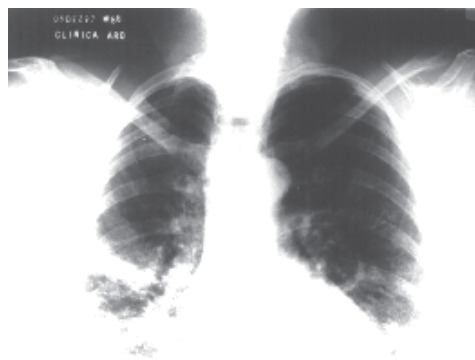


Figura 1
Radiografia de tórax evidenciando infiltrado alveolar em 2/3 inferiores, bilateralmente

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

PAP – Proteinose alveolar pulmonar
DHL – Desidrogenase láctica
TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética
DL_{CO} – Difusão do monóxido de carbono
DL_{CO}/VA – Difusão do monóxido de carbono por litro de volume alveolar
DTPA – Pentacetato de dietilenetriamina
LBA – Lavado broncoalveolar

Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax: opacidade alveolar em “vidro fosco”, bilateral, difusamente distribuída e de forma aleatória do ápice às bases pulmonares. Nas áreas em “vidro fosco” existe discreto espessamento do interstício interlobular que circunda os lóbulos pulmonares secundários. Vasos mediastinais tópicos, ausência de adenomegalias, área cardíaca normal (figura 2). Videotóraxoscopia: pleura visceral com aparência muito próxima ao normal. Retirado fragmento de língua para exame anatomopatológico.

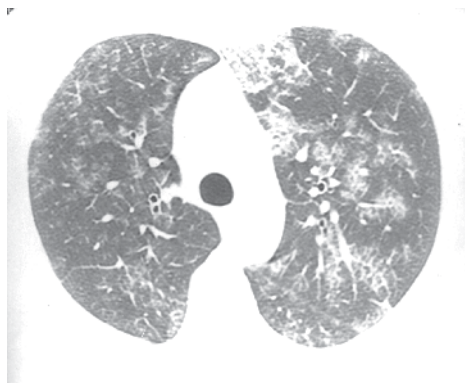


Figura 2
Tomografia computadorizada de tórax evidenciando opacidade alveolar em “vidro fosco” bilateral difusamente distribuída de forma aleatória do ápice às bases pulmonares



1. Médica Pneumologista do Serviço de Pneumologia, Hospital das Clínicas-UFG.
2. Chefe do Serviço de Pneumologia, Hospital das Clínicas-UFG.
3. Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.
4. Médica Residente do 3º ano do Serviço de Pneumologia, Hospital das Clínicas-UFG.

Endereço para correspondência – Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Serviço de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, 1ª Avenida, s/n, Setor Universitário – 74605-050 – Goiânia, GO.

Recebido para publicação em 16/10/97. Aprovado, após revisão, em 26/11/97.

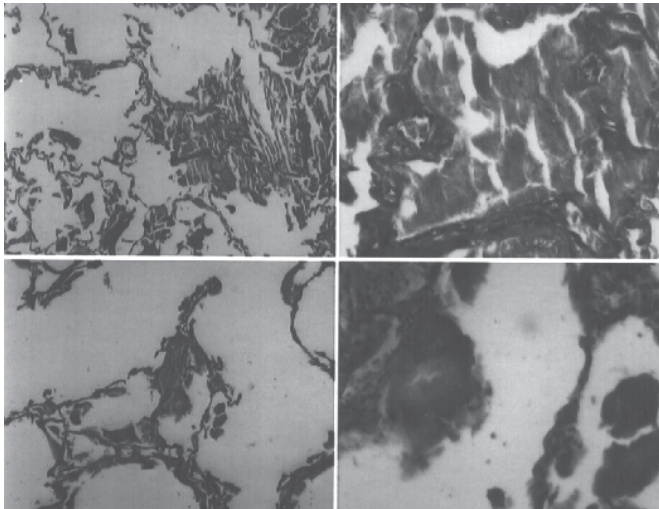


Figura 3 – O exame histomorfológico de pulmão apresenta material fibrinóide em alguns alvéolos, protéico, compatível com proteinose alveolar

Anatomopatológico: cortes de pulmão que apresentam material fibrinóide em alguns alvéolos, protéico, compatível com proteinose alveolar. Não há reação inflamatória. Diagnóstico: proteinose alveolar (figura 3).

DISCUSSÃO DO CASO

Proteinose alveolar pulmonar (PAP) foi originalmente descrita em 1958 como uma doença pulmonar que consiste em preenchimento dos alvéolos por material proteináceo, PAS positivo rico em lipídios⁽¹⁾. Desde então, PAP permanece como uma doença incomum e de etiologia incerta. Ocorre predominantemente em indivíduos entre 20 e 50 anos, embora possa afetar pessoas de qualquer idade⁽²⁾. A incidência no sexo masculino é duas vezes maior que no feminino. Há relato de casos em crianças, inclusive no período neonatal, as quais tinham parentes consanguíneos portadores da doença^(3,4). Sugere-se uma forma congênita, que é causa de falência respiratória freqüentemente fatal em recém-nascidos a termo. Em alguns casos de PAP em crianças, estudados⁽⁵⁻⁷⁾ através de imuno-histoquímica, foram demonstradas grandes quantidades de proteína A e C (SP-A, SP-C) do surfactante e seus precursores, dentro de células alveolares no material intracelular⁽⁶⁾.

Na maioria dos casos, PAP apresenta-se como entidade isolada e sem causa aparente, conhecida como proteinose alveolar idiopática⁽⁸⁾. PAP secundária tem sido descrita em várias situações clínicas, que podem ser agrupadas em três categorias principais: 1) infecções pulmonares; 2) doenças hematológicas e outras condições que alteram o estado imunológico do paciente⁽⁹⁾; 3) exposição à inalação de agentes químicos e minerais⁽³⁾ (sílica, alumínio, inseticidas, titânio). Quando se utilizam os métodos de coloração PAS e imuno-

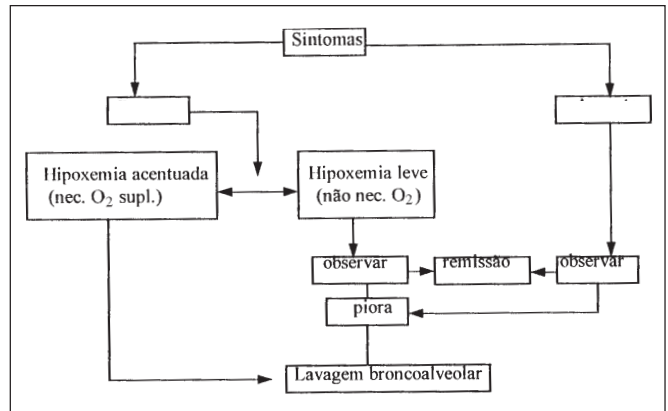


Figura 4 – Conduta na proteinose alveolar pulmonar após confirmação histológica do diagnóstico. Modificado de Chest 1980;78:5.

peroxidase para apoproteína específica do surfactante, nota-se que o material intra-alveolar em pacientes com PAP primária cora uniformemente para apoproteína específica do surfactante, enquanto nos pacientes com outras doenças associadas com acúmulo intra-alveolar de material proteináceo a coloração é apenas focal. Em ambas as situações, o número de células inflamatórias, especialmente macrófagos, é pequeno. Essas observações levariam à impressão de haver a presença da apoproteína específica dos surfactantes nos espaços alveolares em pacientes com PAP primária e propiciam uma distinção entre PAP primária e PAP secundária⁽¹⁰⁾. O termo silicoproteinose refere-se a achados histológicos típicos de PAP que ocorrem associados a silicose. Temos alguns casos em Goiás associados a silicose aguda.

O surfactante em condições fisiológicas é retirado através de reabsorção por células alveolares, movimentos centrípetos e de alongamento do sistema mucociliar, linfáticos e macrófagos. A PAP pode ser consequência de um defeito genético envolvendo os pulmões⁽⁸⁾, como uma mutação do gene da proteína B do surfactante, ou representar um aspecto de uma doença genética com diferentes manifestações clínicas.

Vários pontos permanecem obscuros na patogênese da PAP⁽⁹⁾: 1) se o acúmulo alveolar de surfactante é devido a aumento na secreção ou diminuição do seu clearance no alvéolo; 2) se o defeito está localizado nas células do tipo II – nos locais de síntese, estocagem, secreção e remoção de surfactante ou em outros tipos celulares, como os macrófagos alveolares que contribuem para o catabolismo terminal de 10% a 20% do surfactante secretado; e 3) se a doença representa uma alteração específica no ciclo de vida de um de seus componentes.

O sintoma inicial, freqüentemente, é a dispnéia ao exercício. Pode haver tosse com expectoração ocasional escassa, branca e viscosa⁽¹⁾, perda de peso, mal-estar e fadiga. Dor torácica e hemoptise são raras. Febre usualmente implica superinfecção ou doença adjacente, embora febre bai-

xa esteja presente em minoria de pacientes⁽³⁾. Pacientes com PAP podem apresentar poucos sinais físicos. Pacientes hipoxêmicos usualmente apresentam perda de peso e, em casos graves, baqueteamento digital, cianose e petéquias hemorrágicas na retina⁽¹¹⁾. Normalmente, são eupnéicos em repouso. Na inspiração profunda, a retração intercostal é mínima e a expansibilidade é normal. Estertores finos nas bases pulmonares podem ou não estar presentes e, se estiverem, são escassos. A dissociação clínica radiológica que habitualmente ocorre pode ser atribuída à localização periférica da doença. Na presença de estertores abundantes, a possibilidade de infecção deve ser avaliada.

A presença de estertores finos, dispnéia e hipoxemia na paciente descrita pode ser justificada pela possibilidade de infecção associada, na ocasião em que ela nos procurou. Foi introduzida antibioticoterapia por 10 dias, havendo normalização da ausculta pulmonar e gasometria arterial.

Os pacientes com PAP idiopática estão sujeitos a infecções pulmonares por patógenos incomuns, como *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*. Por outro lado, pacientes com imunidade alterada e infecções pulmonares oportunistas por *P. carinii* são consideradas de risco para o desenvolvimento de proteinose alveolar secundária⁽¹²⁾. PAP também tem sido relatada em alguns pacientes portadores de HIV⁽³⁾, sem infecções oportunistas concomitantes.

A anormalidade laboratorial mais comum é a elevação dos valores séricos da desidrogenase láctica (DHL)⁽²⁾, cuja causa é desconhecida, embora possa ser devida em parte a aumento da destruição celular (células do tipo 2 e macrófagos). A atividade da enzima conversora de angiotensina sérica, quando está elevada, associa-se à disfunção de macrófagos alveolares⁽¹³⁾ e indica maior gravidade da PAP. As concentrações de hematócrito e hemoglobina estão normais. Se estiverem reduzidas, deve-se suspeitar de complicações.

O leucograma também é normal. A transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) é normal, apesar do aumento característico da DHL.

PaO₂ abaixo de 60mmHg está relacionado com gravidade da doença e é indicação de lavagem pulmonar⁽¹⁴⁾ (figura 4).

De acordo com a literatura, o que se espera na espirometria é um padrão ventilatório restritivo, diminuição na capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) e DL_{CO} por litro de volume alveolar (DL_{CO}/VA). A capacidade vital e a pulmonar total geralmente estão reduzidas, mas podem estar normais⁽¹¹⁾, possivelmente refletindo a ausência de fibrose, o que justifica as espirometrias normais de nossa paciente. Na PAP, a DL_{CO} e DL_{CO}/VA reduzidas provavelmente refletem uma síndrome de bloqueio alvéolo-capilar, levando a hipoxemia.

Os achados clínicos e radiológicos da PAP são indistinguíveis de outras patologias como edema pulmonar, neoplasias

(em particular carcinoma bronquioalveolar), pneumoconioses, sarcoidose, infecções pulmonares virais, fúngicas ou por *P. carinii* e doenças intersticiais pulmonares. O aspecto radiológico clássico da PAP é consolidação alveolar ou opacidade em “vidro fosco”. Broncogramas aéreos são incomuns. Nos casos em que o interstício está envolvido, o preenchimento dos espaços aéreos usualmente obscurece a presença dessas anormalidades e o padrão radiológico predominante é de preenchimento alveolar. Tipicamente, haverá comprometimento alveolar bilateral dos com padrão nodular bem definido ou confluyente, mais acentuado nas bases. As anormalidades também ocorrem nas regiões peri-hilares, lembrando “asas de borboleta” – aparência de edema pulmonar – exceto pela ausência de outros sinais de descompensação cardíaca esquerda. Linfadenopatia raramente está presente. Como os achados radiológicos na PAP são praticamente inespecíficos, a TC de alta resolução (TCAR) é útil e vai mostrar tipicamente septos intralobulares e interlobulares espessados, freqüentemente em formas poligonais, também chamadas de “pavimentação maluca” (*crazy-paving*). Embora os padrões de PAP na TCAR não sejam necessariamente patognomônicos, porque aspectos semelhantes podem ser vistos em pacientes com sarcoidose e infecção pelo *P. carinii*, a combinação de comprometimento intersticial e dos espaços aéreos com a história e apresentação clínica pode ser sugestiva do diagnóstico de PAP.

Cintilografia com gálio é útil na diferenciação entre pneumonia e PAP, pois não há captação intensa pelo material proteináceo da PAP⁽¹¹⁾. A cintilografia⁽¹¹⁾ realizada com tecnécio inalado marcado com pentacetato de dietilenetriamina (DTPA), na maioria das doenças intersticiais com fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose, pneumoconiose e pneumocistose, apresenta o *clearance* pulmonar aumentado. Já na PAP está marcadamente reduzido.

O diagnóstico definitivo é usualmente realizado por biópsia a céu aberto. Estudo do lavado broncoalveolar (LBA)⁽¹⁵⁾ e/ou biópsia transbrônquica pode ser útil e evitar procedimento diagnóstico invasivo. O LBA é tipicamente leitoso e sem alterações significativas na contagem diferencial celular. Em poucos pacientes, nota-se predomínio de macrófagos e linfócitos. O material é bastante insolúvel e resiste à degradação pela tripsina, acetilcisteína e heparina. O componente solúvel contém elevadas concentrações de IgG e acentuada diminuição de α 2-macroglobulina. O componente insolúvel contém glicoproteínas e fosfolípidos – material proteináceo amorfo PAS positivo. Há elevação dos níveis de proteínas do surfactante (SP-A e SP-D). Há relatos de elevação de marcadores tumorais, incluindo o antígeno carcinoembrionário, CA 19-9 e LB4 no soro de pacientes com PAP. Recente estudo sugere que níveis elevados de SP-D no LBA associados a níveis séricos baixos seriam altamente sugestivos de PAP⁽³⁾.

À microscopia óptica na PAP observa-se depósito nos espaços alveolares e até nos bronquíolos nos casos graves de

material PAS positivo, amorfo, granular, rico em lipídios. Normalmente, o septo alveolar não contém fibrose significativa, exceto após infecções secundárias de repetição, e não há evidência de processo inflamatório nos espaços alveolares. Macrófagos grandes são comumente encontrados no material intra-alveolar. O citoplasma destes macrófagos é PAS positivo, como do material que os envolve, sugerindo que estes macrófagos fagocitam este material e, como não conseguem digerir-lo, tornam-se grandes e relativamente imóveis⁽¹¹⁾.

O tratamento de escolha é a lavagem broncoalveolar^(8,16), realizada com o paciente sob anestesia geral, utilizando tubo endotraqueal de dupla luz. A lavagem é realizada pela infusão de 30 a 40 litros em média de solução salina seguida de drenagem gravitacional em cada pulmão em dois tempos. A indicação para lavagem terapêutica é a dispnéia progressiva e piora nos testes de função pulmonar^(1,2) (figura 4). Outras modalidades terapêuticas, como corticóides, expectorantes, acetilcisteína, tripsina, não se têm mostrado eficazes⁽²⁾.

Como nossa paciente estava oligossintomática e os parâmetros gasométricos, dentro da normalidade, a lavagem broncoalveolar não foi recomendada nas avaliações iniciais.

Em pacientes com PAP, embora a TC de alta resolução se correlacione mais estreitamente com a função pulmonar, a radiografia simples de tórax e espirometria são suficientes para seguimento^(17,18).

CONCLUSÃO

1) Proteinose alveolar pulmonar deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes assintomáticos ou com dispnéia ao exercício que tenham infiltrado pulmonar difuso sem linfadenopatia mediastinal.

2) TCAR tipicamente mostra estruturas semelhantes a “polígonos”.

3) Diagnóstico: lavado broncoalveolar, biópsia transbrônquica e biópsia a céu aberto.

4) Tratamento eficaz: lavagem broncoalveolar em indivíduos sintomáticos.

5) O prognóstico é geralmente bom.

REFERÊNCIAS

1. Wang BM, Stern EJ, Pierson DJ. Chronic mild dyspnea on exertion and diffuse alveolar infiltrates in a 37-year-old man. *Chest* 1996;110:1099-1101.
2. Clinical Conference in Pulmonary Disease from Northwestern University McGraw Medical Center, Chicago. Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Chest* 1980;78:765-770.

3. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and an update. *Chest* 1997;111:460-466.
4. Mahut B, Delacourt C, Scheinmann P, de Blic J, Mani TM, Fournet JC, Bellon G. Pulmonary alveolar proteinosis: experience with eight pediatric cases and a review. *Pediatrics* 1996;97:117-122.
5. DeMello DE, Nogee LM, Heyman S, Krous HF, Hussain M, Merritt TA, Hsueh W, Haas JE, Heidelberger K, Schumacher R. Molecular and phenotypic variability in the congenital alveolar proteinosis syndrome associated with inherited surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 1994; 125:43-50.
6. De la Fuente Aa, Voorhout WF, deMello DE. Congenital alveolar proteinosis in the Netherlands: a report of five cases with immunohistochemical and genetic studies on surfactant apoproteins. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997;17:221-231.
7. DeMello DE, Heyman S, Phelps DS, Hamvas A, Nogee L, Cole S, Colten HR. Ultrastructure of lung in surfactant protein B deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11:230-239.
8. Alberti A, Luisetti M, Braschi A, Rodi G, Iotti G, Sella D, Poletti V, Benori V, Baritussio. Bronchoalveolar lavage fluid composition in alveolar proteinosis: early changes after therapeutic lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:817-820.
9. Ladeb S, Fleury-Feith J, Escudier E, Tran Van Nhieu J, Bernaudim JF, Cordonnier C. Secondary alveolar proteinosis in cancer patients. *Support Care Cancer* 1996;4:420-426.
10. Singh G, Katyal SL, Bedrissian CWM, Rogers RM. Pulmonary alveolar proteinosis: staining for surfactant apoprotein in alveolar proteinosis and in conditions simulating it. *Chest* 1983;83:82-86.
11. Waserman K, Mason GR. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Murray JF, Nadell JA. 2nd ed. Text book of respiratory medicine, 1994;1933-1946.
12. Nhieu JTV, Vojtek A-M, Bernaudin J-F, Escudier E, Feith JF. Pulmonary alveolar proteinosis associated with pneumocytis carinii: ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS. *Chest* 1990;98:801-805.
13. Desaki M, Miyachi S, Suzuki M, Nakano J, Hisatomi T, Kosuda T, Oka T. A case of pulmonary alveolar proteinosis with elevated serum angiotensin-converting enzyme activity. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994;32:878-882.
14. Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Primary pulmonary alveolar proteinosis-clinical observation of 68 patients in Japan. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33:835-845.
15. Burkhalter A, Silverman JF, Hopkins MB 3rd, Geisinger KR. Bronchoalveolar lavage cytology in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Clin Pathol* 1996;106:504-510.
16. Hammon WE, McCaffree DR, Cucchiara AJ. A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1993; 103:1409-1412.
17. Lee K-N, Levin DL, Webb W, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997;111:989-995.
18. Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997;111:989-995.