

Infiltrado Alveolar Difuso em Jovem

Sonia Regina da Silva Carvalho, Denise Duprat Neves,
Carlos Alberto Basílio de Oliveira, Maria Ribeiro Morad,
Iducler Rodrigues Leite, Ricardo Marques Dias (*)

Palavras-Chaves: Diagnóstico; Proteinose alveolar pulmonar.
Key words: Diagnostic; Pulmonary alveolar proteinosis.

Pulmão-RJ 1998; 7 (2): 147-151.

Relato do Caso

Paciente internado em 16/02/1995, no Serviço de Pneumologia do HUGG, com registro geral 448.698, procedente de Petrópolis para investigação diagnóstica.

EGC, 18 anos, masculino, negro, solteiro, estudante, natural de Petrópolis - RJ, cuja queixa principal era de cansaço. Há cerca de dois anos iniciou

quadro de dispnéia aos esforços, ao praticar esportes, acompanhada de pródomos de estado gripal. A dispnéia progrediu lentamente, e surgiu febre, tosse não produtiva e queda do estado geral. Foi tratado empiricamente para tuberculose, e posteriormente para paracoccidioidomicose, sem melhora clínica ou radiológica. Negava exposição a produtos químicos ou inorgânicos (gases ou poeira), doenças

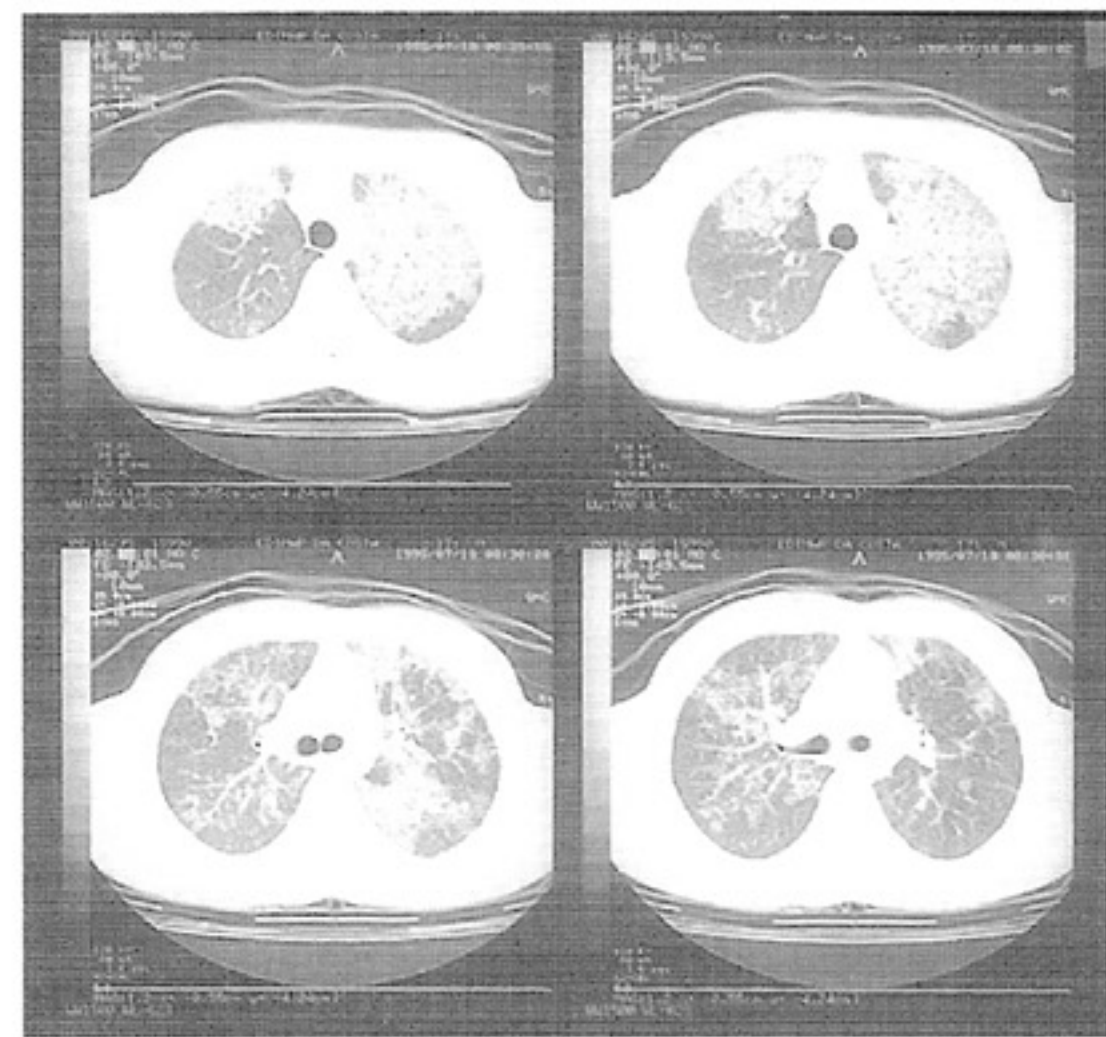
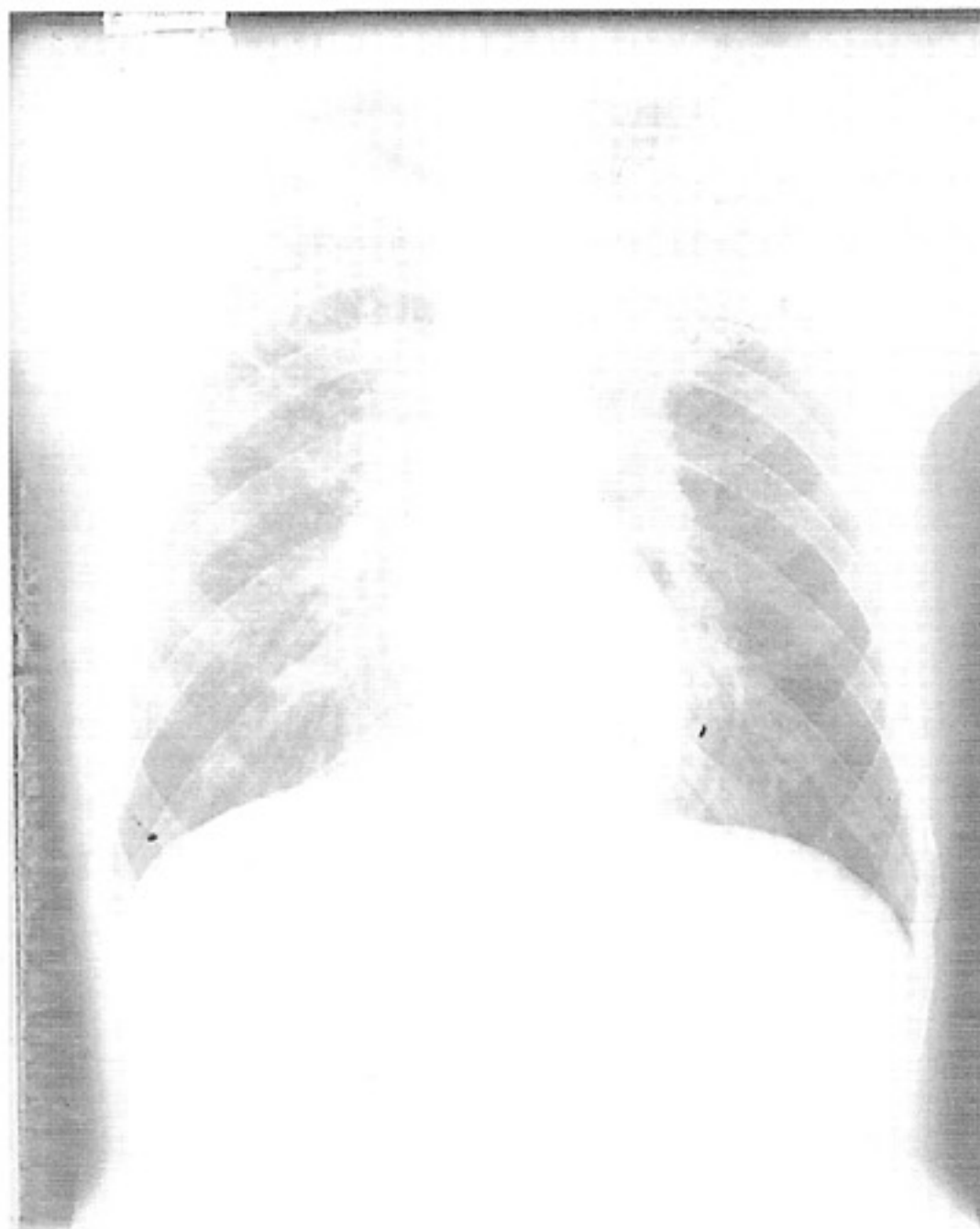


Figura1 (a e b)

RX de tórax e TC de tórax com infiltrado alveolar difuso comprometendo, principalmente, o pulmão esquerdo.

(*) Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO)

Endereço para correspondência: Mariz e Barros, 775, Pneumologia, Tijuca, Rio de Janeiro.

Artigo recebido para publicação no dia 30/01/1998 e aceito no dia 16/03/1998, após revisão.

prévias relevantes, contato com pessoas doentes ou quadro semelhante na família.

Ao exame físico: bom estado geral, corado, apirético, anictérico, acianótico, perfusão periférica satisfatória, eupnéico ao repouso; cabeça e pescoço sem alterações; tórax aspecto normal, expansibilidade diminuída, murmúrio vesicular diminuído nos ápices e sem ruídos adventícios; aparelho cardiovascular, abdome e membros, sem alterações.

Os exames laboratoriais de rotina estavam dentro da normalidade, inclusive a LDH (363 U/l), e a gasometria arterial em repouso com pH=7.40, P02= 84,4, PCO₂= 44,6, HCO₃= 27,4, saturação de 96,2%; ECG normal; raio X de tórax e tomografia computadorizada evidenciavam infiltrado alveolar difuso, predominando nos 1/3 superiores (Figura 1); prova de função respiratória com distúrbio ventilatório restritivo grau IV (Tabela 1). Realizada broncofibroscopia.

Tabela 1
Valores obtidos na Prova de Função Respiratória após internação.

Parâmetro	Valor em litros	% do Teórico
CVF	1.63	34.5%
VEF1	1.40	34.4%
VEF1/CVF	86.2	100%

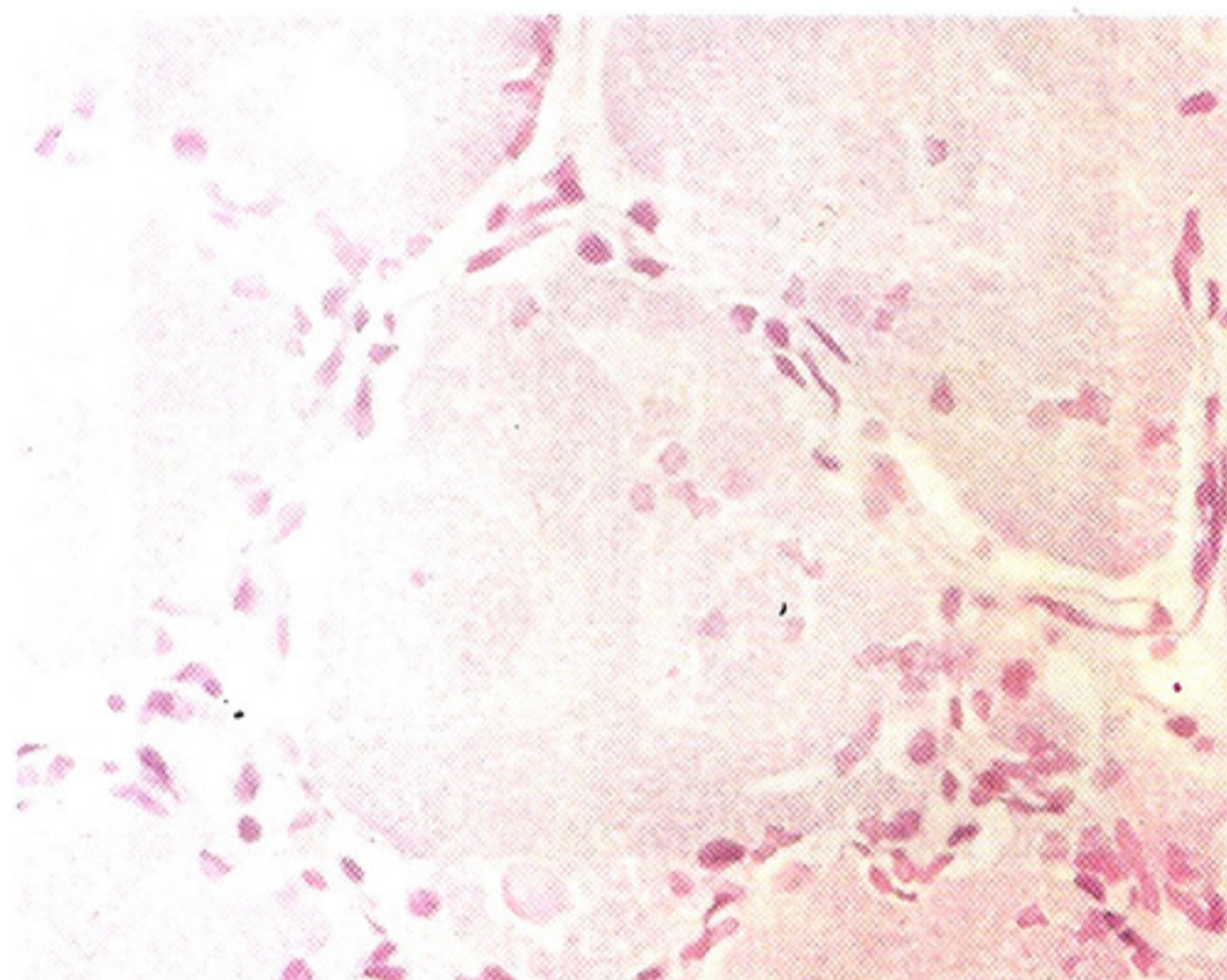


Figura 2

Biópsia pulmonar transbrônquica - Achados histopatológicos da proteinose alveolar pulmonar. Os alvéolos estão preenchidos com material corado pelo PAS e HE, sem resposta inflamatória. Os septos parecem normais ou têm número aumentado de células septais, como descrito por Rosen e colaboradores. Os septos são livres de fibrose

O exame anatomopatológico do fragmento obtido por biópsia transbrônquica, revelou: espaços alveolares ocupados por material protéico, levemente granuloso, PAS positivo, diastase resistente, com discreto infiltrado intersticial, compatível com Proteinose Alveolar Pulmonar (PAP) (Figura 2).

O paciente foi submetido a lavagem pulmonar com soro fisiológico aquecido a 37°C, através do tubo de Carlens (com dupla luz), primeiramente a direita e, sete dias após, a esquerda. Evoluiu satisfatoriamente, sendo realizada nova prova funcional respiratória que mostrou distúrbio ventilatório restritivo grau I; e os exames de imagem (raio X e TC de tórax) também evidenciaram melhora significativa (Figura 3). Paciente recebeu alta para acompanhamento ambulatorial e, até a presente data, dois anos após, não necessitou de nova lavagem pulmonar.

Discussão

A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma doença rara, não inflamatória, na qual existe comprometimento primário do alvéolo, com acúmulo de material amorfo, proteináceo, rico em fosfolipídeos. Foi primeiro descrita por Rosen, Castleman e Liebow (1), em 1958, e permanece até hoje com etiologia incerta e pequeno número de casos descritos. Acomete principalmente adultos jovens, mas já foi descrita numa extensa faixa etária, predominando no sexo masculino (2).

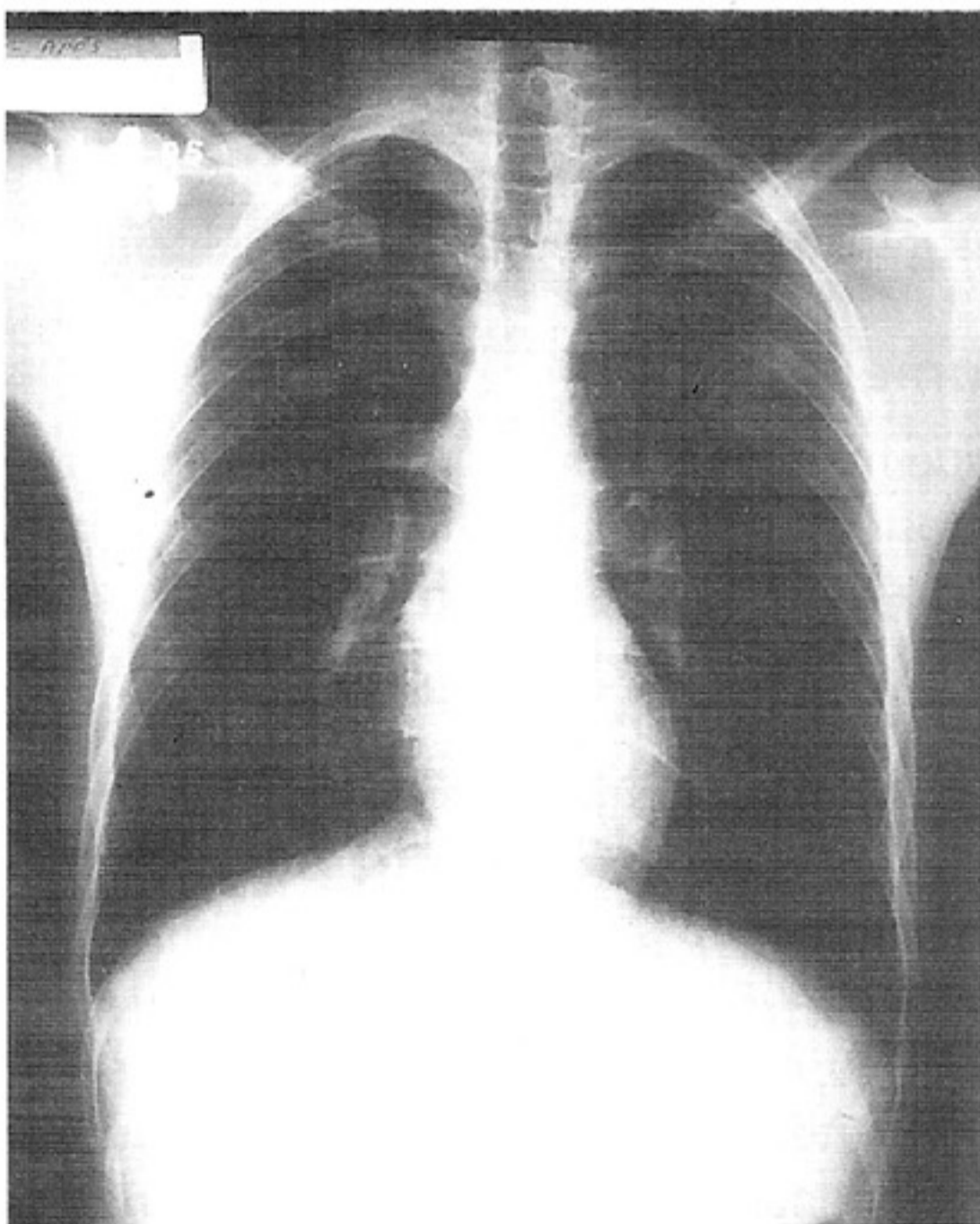
Várias são as hipóteses levantadas para a etiologia desta doença, de modo geral há uma tendência em associar seu desenvolvimento com: resposta à infecção, imunodeficiência, disfunção dos macrófagos alveolares, alteração na produção do surfactante, resposta à antígenos inalados e diminuição da velocidade de remoção do material surfactante (3). Grosseiramente, haveria um aumento de produção ou uma diminuição da remoção do surfactante (4), que então se acumularia nos alvéolos, e sugerindo um envolvimento direto dos pneumócitos do tipo II (1). A possibilidade de alteração genética não foi ainda confirmada ou negada, mas existe uma tendência em classificar a PAP como primária, idiopática, ou secundária, associada a agressão pulmonar por gases, poeiras ou microorganismos.

Existe um caso relatado no Brasil de paciente com proteinose, exposta a sílica e sem evidência desta no material obtido por biópsia pulmonar a céu-aberto. A ausência destes cristais já foi referi-

da em casos de silico-proteinose, que habitualmente surgem após exposição curta, com rápida instalação dos sintomas e prognóstico ruim (5).

Rosen especulou a associação com o *P. carinii*, mas não conseguiu isolá-lo; o *M. tuberculosis* e micobactérias do complexo avium, assim como a nocardia. Já foram suspeitas como possível agente causal. Como pode haver comprometimento dos mecanismos de defesa pulmonar, ocorrerá, com maior frequência, infecções por patógenos comuns e até mesmo por oportunistas. Já foi constatada uma disfunção dos macrófagos alveolares, que tornam-se praticamente imóveis, e este fato pode ocorrer como uma conseqüência, devido a ingestão excessiva de material alveolar, como sugerido por Golde (6), já que os monócitos periféricos nestes doentes são funcionalmente normais. Apesar da PAP já ter sido descrita nos pacientes portadores de HIV, a teoria imunológica não tem recebido grande respaldo (3).

Não existe quadro clínico, laboratorial ou radiológico patognomônico, mas o somatório de evidências, alteração radiológica + aumento da LDH + *shunt* com OZ a 100%, pode sugerir o diagnóstico. No entanto, este deve ser confirmado pelo lavado bronco-alveolar (BAL) ou biópsia transbrônquica associada ao aspecto na tomografia computadorizada. No entanto, a biópsia pulmonar a céu-aberto, permanece como "padrão-ouro" para o diagnóstico da PAP.



Aspectos clínicos e laboratoriais

O sintoma dominante é a dispnéia aos exercícios, acompanhada ou não de tosse não ou pouco produtiva, com expectoração clara e mais raramente de aspecto leitoso e viscosa. A dor torácica e hemoptise são incomuns, ao contrário dos sintomas gerais, como adinamia, emagrecimento e mal-estar geral, que frequentemente se associam ao quadro dominante de dispnéia aos esforços. O aparecimento de febre no decorrer da doença deve levar a suspeição de infecção associada. Nosso paciente queixava-se de dispnéia e adinamia no início do quadro, não valorizada pelos familiares e professores, que avaliavam seu estado geral como bom. Por apresentar febre baixa e discreta perda de peso transitória, associada a alteração radiológica, foi tratado empiricamente para tuberculose e paracoccidiodomicose, doença comum na região onde mora, mas sem resposta clínica ou radiológica.

O exame clínico também é pobre e inespecífico, no entanto, em casos crônicos e com lesão extensa, pode-se observar cianose e baqueteamento digital, frequentemente associada a policitemia e hipertensão-pulmonar. O exame do tórax pode ser normal ou apresentar estertores finos, localizados ou esparsos, e a expansibilidade pode estar diminuída.

É comum, em torno de aproximadamente 70% dos casos, observar elevação moderada (aumento em torno de 25% do normal) da LDH, sem alterações de suas isoenzimas (3). Esta é observada principal-

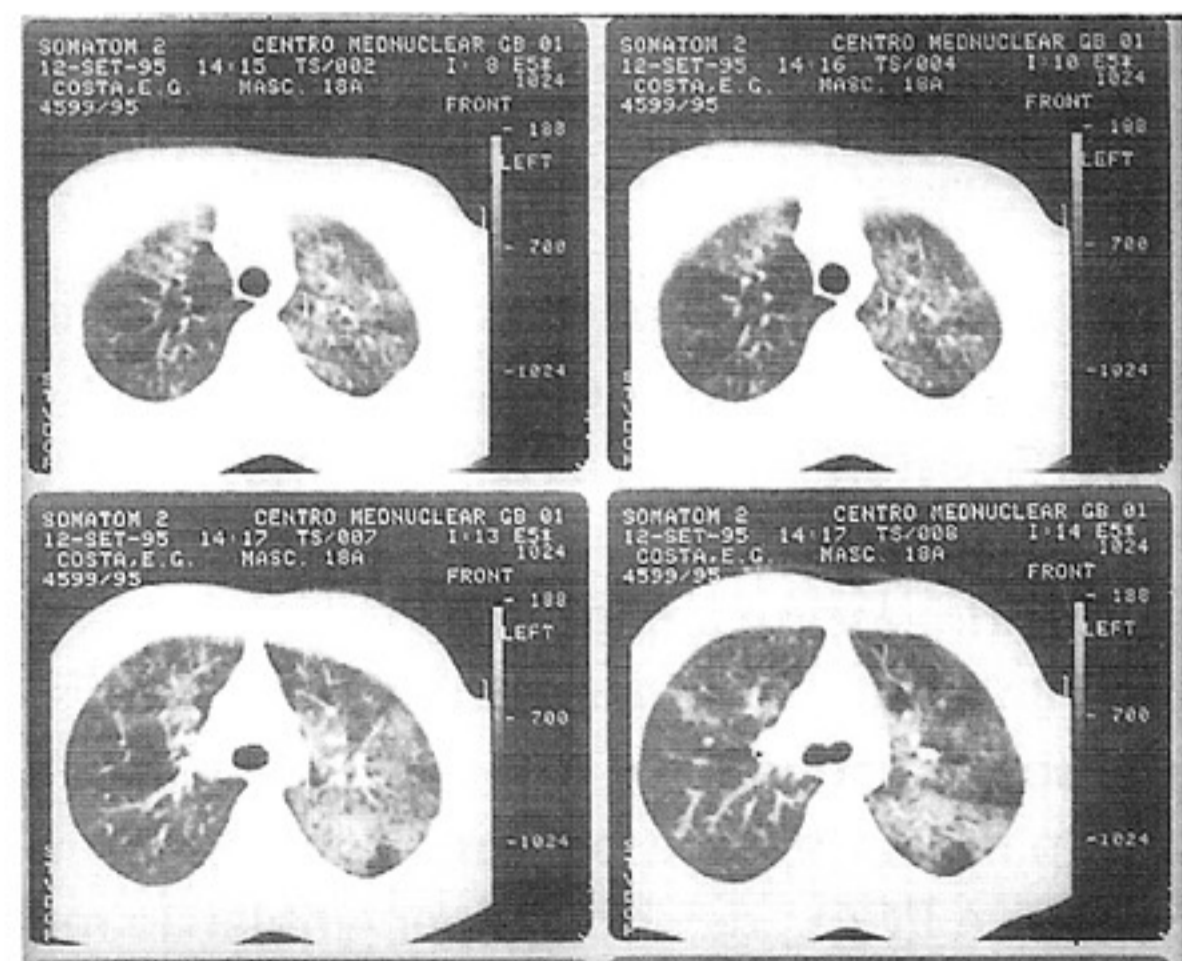


Figura 3 (a e b)

RX de tórax em PA e TC de tórax pós-lavagem pulmonar ainda com infiltrado alveolar, porém com melhora significativa em relação a anterior.

mente nas formas primárias. O exame do escarro pode mostrar a presença de material PAS +, semelhante ao material intra-alveolar, mas este também pode ser observado em outras doenças pulmonares (bronquite crônica, bronquiectasia, pneumonia, neoplasia, entre outras) e pode ter resultados falsos negativos, inclusive pela presença não comum de expectoração.

Aspecto radiológico

O padrão típico da PAP é o de preenchimento alveolar, acometendo ambos os pulmões de maneira uniforme, sendo mais exacerbados próximo as regiões peri-hilares, formando o aspecto de asa de borboleta, semelhante ao edema pulmonar (3). Raramente acomete os gânglios hilares ou a pleura. O diagnóstico diferencial radiológico deve ser feito com: edema pulmonar não cardiogênico; infecção bacteriana, virótica, por fungos e parasitas, especialmente com o *P. carinii*; neoplasia, principalmente do tipo bronquíolo alveolar; pneumoconiose e doenças intersticiais difusas.

A tomografia computadorizada mostra com maior detalhe o preenchimento alveolar causado pela doença. A opacificação do espaço aéreo, geralmente, é bem demarcada e com tecido normal ao redor, criando um padrão "geográfico". Utilizando-se a alta-resolução, observa-se o padrão em "vidro-fosco", com espessamento dos septos intralobulares e interlobulares, formando polígonos (3). Estes padrões também são descritos na pneumonia por *P. carinii* e na Sarcoidose. Este exame é também de grande utilidade no acompanhamento da evolução e da resposta ao tratamento, dispensando procedimentos mais invasivos.

Função pulmonar

Como reflexo da ocupação alveolar a capacidade de difusão do monóxido de carbono e sua relação com o volume alveolar estão diminuídas (7), refletindo a presença de bloqueio alvéolo-capilar e justificando, assim, a queda nos valores da capacidade vital e da capacidade pulmonar total. Estes transtornos funcionais são responsáveis pela baixa pressão parcial de O_2 e pela insaturação arterial observada. A PCO_2 , devido a hiperventilação reflexa, costuma estar diminuída, enquanto o pH apresenta-se normal ou baixo. No exercício, a insaturação aumenta progressivamente. O *shunt* observado na PAP é geralmente maior que o das

doenças pulmonares com comprometimento intersticiais difuso. Na forma avançada da doença, o aumento da concentração de CO_2 é responsável pelo quadro de acidose respiratória.

Exames invasivos (lavado bronco-alveolar e biópsia)

O diagnóstico da PAP pode ser feito através do lavado BAL e/ou biópsia pulmonar transbroncoscópica, sendo desnecessários, habitualmente, procedimentos mais invasivos como a biópsia a céu-aberto. O BAL pode confirmar o diagnóstico. O líquido drenado é tipicamente leitoso. A contagem diferencial de células não auxilia no diagnóstico (número de macrófagos e linfócitos variáveis), assim como o tipo de linfócito (se CD_4 ou CD_8), mas a presença de quantidade de material amorfo, lipoprotéico, caracteristicamente eosinofílico, granular e PAS+, semelhante ao observado no material obtido por biópsia, permite selar o diagnóstico em associação com os demais exames. A pesquisa de CEA e CA 19-9 e de SP-A e SP-D foram descritas em alguns pacientes e, após maiores pesquisas, poderão auxiliar num diagnóstico mais rápido e preciso (3).

Por ser uma doença rara, que nem sempre figura entre as hipóteses diagnósticas, pode ser diagnosticada como um achado anatomopatológico, e, portanto, os patologistas devem estar atentos. A PAP caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de material fosfolipídico, semelhante à substância surfactante, PAS +, nos alvéolos, sem que ocorra modificação da arquitetura dos mesmos. Observa-se grande concentração de proteínas específicas do surfactante, albumina e imunoglobulinas, sem aumento de células inflamatórias, na ausência de infecção associada. Na PAP secundária, observa-se alterações inflamatória e de fibrose no interstício.

Tratamento

Pode haver regressão espontânea, em torno de 25% dos casos (2), mas como nosso paciente já tinha uma evolução de pelo menos dois anos, sem melhora, optamos pela lavagem pulmonar que foi inicialmente proposta por Ramirez e colaboradores (8) e posteriormente modificada por Wasserman (9). Esta lavagem pulmonar é realizada sob anestesia geral e utilizando-se um tubo de dupla luz, tipo Carlens, possibilitando ventilar um pulmão enquanto no outro é introduzido uma solução salina, a $37^\circ C$, ficando o pulmão totalmente inundado. Posteriormente, a solução é drenada, sendo o as-

pecto inicial leitoso e que, com o prosseguimento da lavagem, torna-se mais claro. Quando estes vidros de material drenado são deixados em repouso acontece a sedimentação da substância. O procedimento deve ser realizado em ambos os pulmões, preferencialmente em dias diferentes. O paciente referido neste trabalho tolerou muito bem os dois procedimentos, não havendo qualquer complicação durante ou após a realização de ambas as lavagens. Cogitou-se repetir a lavagem no pulmão com maior comprometimento, por ainda mostrar lesão visível ao raio X, mas, apesar da ausência de complicações, como houve significativa melhora funcional respiratória, optou-se por acompanhamento ambulatorial.

Referência Bibliográfica:

- 1-Rosen SH, Castleman B, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-1142.
- 2-Beers M, Tino G. Pulmonary alveolar proteinosis, in Fishman, AP - *Pulmonary Diseases and Disorders Companion Handbook*, 2nd ed, McGraw-Hill, 1994.
- 3-Wang BM, Stern EJ, et al. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and a update, *Chest* 1997; 111: 460-466.
- 4-Larson RK, Gordinier R. Pulmonary alveolar proteinosis: report of six cases, review of literature and formulation of a new theory. *Ann Intern Med* 1965; 62: 292-312.
- 5-Paschoal IL, Santos JG, et al. Proteínose alveolar - relato de um caso associado a exposição à sílica. *J Pneumol* 1987; 13 (2): 144-147.
- 6-Golde DW, Territo M, et al. Defective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 304-309.
- 7-Selecki PA, Wasserman K, et al. The clinical and physiological effect of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a ten year experience. *Ann Thorac Surg* 1977; 24: 451-461.
- 8-Ramirez RJ, Kieffer RF Jr, Ball D Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-828.
- 9-Wasserman K, Blank N, Fletcher G. Lung lavage (alveolar washing) in alveolar proteinosis. *Am J Med* 1968; 44: 611-617.