

# Série de Casos

## Proteinose alveolar pulmonar: série de quatro casos\*

### Pulmonary alveolar proteinosis: four cases

JOÃO CARLOS THOMSON<sup>1</sup>, MARINA KISHIMA<sup>2</sup>, MARIANA ULBRICHT GOMES<sup>3</sup>, MARIANO DE ALMEIDA MENEZES<sup>3</sup>, JOSÉ PERANDRÉ NETO<sup>3</sup>, PAULA TAPIA GOMES PEREIRA<sup>3</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** Apresentar a evolução de quatro casos de proteinose alveolar pulmonar atendidos na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Londrina, enfocando a importância da lavagem pulmonar total como tratamento de escolha. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo de quatro pacientes, sendo três do gênero feminino, com idades de 22 a 34 anos, e histórias semelhantes de dispnéia progressiva e tosse seca. O diagnóstico final foi realizado por biópsia pulmonar a céu aberto. A lavagem pulmonar total foi realizada em três pacientes em centro cirúrgico, com anestesia geral e sonda de duplo lúme. **Resultados:** Um paciente apresentou regressão espontânea da proteinose alveolar pulmonar, não sendo necessária a lavagem pulmonar. Nos outros três casos, o número de lavagens variou: uma única lavagem unilateral com remissão completa do quadro bilateralmente, três lavagens sem melhora significativa e quatro procedimentos intercalados com períodos de melhora. **Conclusão:** Constatamos em nossa casuística que a lavagem pulmonar se mostrou eficiente, apesar de alguns pacientes apresentarem certa resistência ao procedimento, enquanto que outros podem ter remissão completa da doença.

**Descritores:** Proteinose alveolar pulmonar /diagnóstico; Lavagem broncoalveolar, Macrófagos alveolares; Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos ; Relatos de casos [tipo de publicação]

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to present the evolution of four patients presenting pulmonary alveolar proteinosis and treated at the State University of Londrina School of Medicine. We focus on the importance of whole-lung lavage as the treatment of choice. **Methods:** A retrospective study of four patients, three females and one male, 22 to 34 years old, presenting similar histories of progressive dyspnea and dry cough. The final diagnosis was established through open-lung biopsy. Three of the patients underwent whole-lung lavage in the Department of Surgery. The procedures were performed under general anesthesia and using a double-lumen endotracheal tube. **Results:** One patient presented spontaneous regression of the pulmonary alveolar proteinosis without the need for whole-lung lavage. In the other three cases, the number of lavages varied: in one patient, a single unilateral lavage resulted in complete remission of the bilateral process; in another patient, three lavages yielded no significant improvement; in the remaining patient, four lavages provided intervening periods of transient improvement. **Conclusion:** In the cases evaluated, whole-lung lavage proved an efficient treatment for pulmonary alveolar proteinosis. Although some patients presented a certain resistance to the procedure, it might lead to complete remission of the disease in others.

**Keywords:** Pulmonary alveolar proteinosis /diagnosis; Bronchoalveolar lavage; Macrophages, alveolar; Granulocytemacrophage colony-stimulating factor; Case reports [publication type]

\* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina (PR) Brasil.

1. Pós-Doutor em Cirurgia Torácica pelo *Royal Brompton Hospital*. Coordenador da Comissão de Pós-Graduação para Mestrado e Doutorado do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina (PR) Brasil.

2. Mestre em Medicina Interna, Especialista em Patologia e Professora Assistente da Disciplina de Anatomia Patológica do curso de Medicina da Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina (PR) Brasil.

3. Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina (PR) Brasil.

Endereço para correspondência: João Carlos Thomson. Rua Júlio César Ribeiro, 204 - CEP 86039-200, Londrina, PR, Brasil. E-mail: [zthomson@sercomtel.com.br](mailto:zthomson@sercomtel.com.br)

Recebido para publicação em 2/2/05. Aprovado, após revisão, em 23/8/05.

## INTRODUÇÃO

A proteinose alveolar pulmonar (PAP)   uma doença caracterizada pelo acúmulo de material lipoproteic  no interior dos alvéolos, o que interfere significativamente nas trocas gasosas pulmonares. É uma desordem rara, com prevalência estimada em 0,37 casos por 100.000 pessoas.<sup>(1)</sup>

A PAP foi descrita pela primeira vez em 1958<sup>(2)</sup> e ainda permanece com etiologia obscura, podendo ser de origem primária (90% dos casos) ou secundária a outras condições ou inalação de agentes químicos.<sup>(1-3)</sup>

Nos últimos anos foram aventadas algumas hipóteses fisiopatológicas que podem ser resumidas em: defeito nas funções dos macrófagos pulmonares; estrutura anormal da proteína surfactante; descontrole na produção de citocinas; expressão an mala do fator estimulador de colônia granulocítica-macr f gica ou de seus receptores nos macrófagos alveolares pulmonares e pneumócitos tipo II. Todas elas levariam a um defeito no catabolismo e acumulação intra-alveolar de proteínas surfactantes.<sup>(1,4-7)</sup>

A apresentação clínica   variável, porém os sintomas usuais são dispnéia e tosse. Febre, dor torácica e hemoptise são manifestações menos comuns que podem também ocorrer, principalmente na presença de infecção pulmonar secundária.<sup>(1,3,8)</sup> O exame físico muitas vezes é normal, mas podem ser observados ruídos inspiratórios, baqueteamento digital e cianose periférica e/ou central conforme a gravidade da doença.<sup>(3)</sup>

Auxiliam no diagnóstico alguns exames inespecíficos como gasometria arterial, desidrogenase láctica, marcadores tumorais, proteínas surfactantes (A, B e D) e exames de imagem (radiografia de tórax e tomografia computadorizada de tórax).<sup>(3)</sup> O diagnóstico pode ser firmado com achados de lavagem broncoalveolar e biópsia transbrônquica frente a um quadro clínico e radiológico sugestivos, porém o padrão ouro é a biópsia pulmonar a céu aberto.<sup>(3,6-7,9)</sup>

A lavagem pulmonar total parece ser ainda a alternativa mais efetiva e segura para o tratamento da PAP.<sup>(3,8,10-15)</sup> No entanto, os estudos apontam ainda como terapias promissoras a lavagem segmentar ou lobar broncoscópica<sup>(3-4,13)</sup> e a terapia de reposição com fator estimulador de colônia granulocítica-macr f gica. Outros tratamentos são re-

latados na literatura com resultados variáveis: corticoterapia e uso de iodeto de potássio, estreptoquinase e tripsina.<sup>(3,6-7)</sup>

O propósito deste artigo é demonstrar nossa experiência no manuseio da PAP, relatando quatro casos atendidos em nosso serviço e suas respectivas evoluções, tendo sido empregada como terapia de base a lavagem pulmonar total.

## MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo em que foram analisados os prontuários de quatro pacientes com PAP diagnosticada pela biópsia pulmonar a céu aberto (Figura 1).

Três dos quatro pacientes (três mulheres) foram submetidos à lavagem pulmonar total, todas realizadas pelo mesmo cirurg o, em centro cirúrgico, segundo a técnica descrita por Ramirez-Rivera *et al.* em 1965,<sup>(14)</sup> sob anestesia geral e intubação com sonda de duplo l me. Inicialmente isolam-se bem ambos os pulmões e mede-se a capacidade do pulmão a ser infundido. São feitas lavagens repetidas com soro fisiológico aquecido, com adição de 1,5 mL de heparina para cada frasco de soro e de N-acetilcisteína. A solução deve descer lentamente por gravidade para o pulmão a ser lavado. Ao atingir o volume medido, cessa-se a infusão do conteúdo e abre-se a outra via, que, por ação da gravidade combinada com a sifonagem, esvazia o pulmão correspondente (Figura 2).

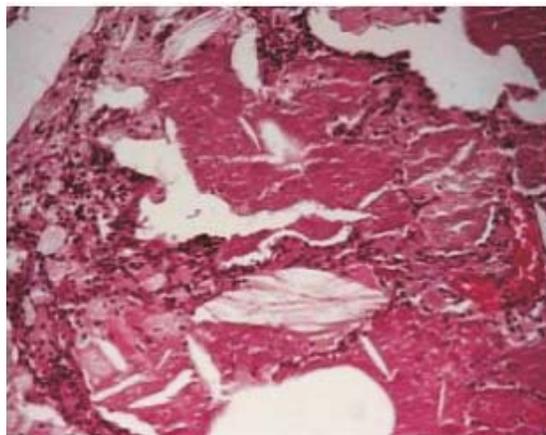


Figura 1 - Exame anatomopatológico de proteinose alveolar pulmonar

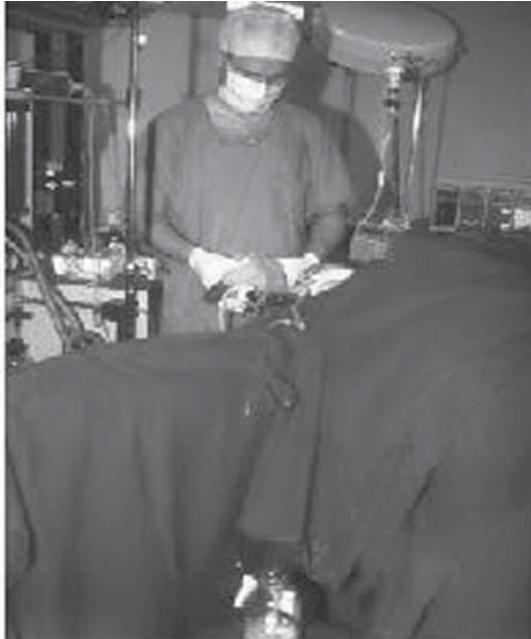


Figura 2 - Imagem do procedimento de lavagem pulmonar total

É preconizada a infusão de 6 a 10 litros de solução para cada pulmão, se não houver intercorrências. São realizados os seguintes controles: gasometria arterial, eletrocardiograma e de entrada e saída do líquido.

Em todos os procedimentos realizados em nossos pacientes notamos a saída de líquido inicialmente leitoso, que progressivamente tornava-se diluído no decorrer da lavagem (Figura 3).

Os exames relevantes e as imagens radiológicas de tórax de controle são apresentados junto a cada relato.



Figura 3 - Imagem da secreção obtida na lavagem pulmonar. Frascos marcados segundo a ordem de saída

## RELATO DOS CASOS

### Caso 1

Uma paciente de 26 anos (sexo feminino), branca, balconista, não tabagista, referiu que durante a gestação começou a apresentar dispnéia progressiva, tosse seca, raramente produtiva, e cianose labial e de extremidades. Após o parto houve piora do quadro, ocorrendo dispnéia em repouso, aumento da cianose e emagrecimento de catorze quilos desde o início dos sintomas. Tendo sido submetida a vários tratamentos infrutíferos (tratamento para tuberculose e paracoccidiodomicose, e corticoterapia), procurou o nosso serviço, onde, após exames inconclusivos, foi proposta a realização de biópsia pulmonar. No entanto, a paciente recusou a conduta proposta e foi concedida alta a pedido. Uma semana depois, a paciente retornou ao pronto-socorro, com quadro de insuficiência respiratória aguda, e foi internada na unidade de terapia intensiva. Havendo a melhora do quadro, aceitou submeter-se à biópsia pulmonar a céu aberto.

O exame anatomopatológico, após biópsia de língua, mostrou presença de material amorfo, acidófilo no interior de alvéolos, além de fibrose septal focal, evidenciando PAP.

Com o diagnóstico confirmado, foi realizado tratamento medicamentoso ambulatorial em outro serviço, durante dois meses, não havendo melhora clínica, já que a paciente apresentava tosse persistente, crises de supuração pulmonar e febre. Foi proposta então a lavagem broncopulmonar (LBP), a qual foi realizada inicialmente no pulmão direito, pois aparentemente era o mais comprometido sob a visão da radiografia de tórax (Figura 4A). A gasometria arterial pré-LBP mostrou: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $\text{PaO}_2$ ) de 39 mmHg; pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) de 28,7 mmHg; e saturação arterial de oxigênio ( $\text{SaO}_2$ ) de 69%.

Aproximadamente 30 minutos após o início do procedimento, observou-se extra-sístole ventricular e taquicardia. Em virtude da piora do quadro metabólico e cardíaco, suspendeu-se a LBP após a infusão de 4.850 mL da solução e retorno de 4.950 mL.

A paciente respondeu bem ao tratamento e obteve alta hospitalar. Foi acompanhada ambulatorialmente e notou-se melhora clínica e radiológica sem o uso de nenhuma medicação. Trinta dias

após a LBP, ela apresentava-se assintomática, acianótica e realizando tarefas domiciliares normalmente. A gasometria arterial realizada quatro meses após o procedimento mostrou: PaO<sub>2</sub> de 85 mmHg; PaCO<sub>2</sub> de 24 mmHg; e SaO<sub>2</sub> de 95%.

A radiografia de tórax (Figura 4B) mostrou uma boa evolu o, com imagem praticamente normal, inclusive no pulmão esquerdo, o qual não foi lavado.

### Caso 2

Uma paciente de 34 anos (sexo feminino), branca, dona de casa, não tabagista, chegou ao serviço com história de seis meses de tosse seca, febre não mensurada, dor torácica ventilatório-dependente e emagrecimento de cinco quilos em seis meses. Apresentava na ocasião cinco exames negativos para bacilo álcool-acidorresistente e já havia feito tratamento para pneumonia devido a sintomas relatados. Em virtude de outras hipóteses diagnósticas, foi indicada a realiza o da biópsia pulmonar a céu aberto, cujo exame anatomopatológico confirmou PAP.   de significativo valor dizer que este exame apresentou: cultura para fungos negativa pesquisa de fungos (direta a fresco) negativa, cultura para *Micobacterium tuberculosis* negativa, e exame para bacilo álcool-acidorresistente negativo.

Com o diagnóstico confirmado, foi proposta a realiza o da LBP, a qual foi realizada no pulmão direito, com infusão de 5.000 mL de soluço e saída de 4.460 mL. A gasometria arterial pr -operatória mostrou: PaO<sub>2</sub> de 48 mmHg; PaCO<sub>2</sub> de 35,4 mmHg; e SaO<sub>2</sub> de 84,1%. A gasometria arterial p s-operatória apresentou: PaO<sub>2</sub> de 54 mmHg; PaCO<sub>2</sub> de 33,9 mmHg; e SaO<sub>2</sub> de 89,1%.

A paciente evoluiu bem após o procedimento, sendo na ocasião programada nova LBP, agora no pulmão esquerdo. Porém, devido a importante melhora do quadro e de acordo com relatos na literatura de melhora do pulmão contralateral após LBP unilateral,<sup>(3-10)</sup> a lavagem esquerda foi suspensa. Optou-se por realizar acompanhamento ambulatorial e, se necessário, programar outra LBP.

Após um ano e três meses a paciente retornou referindo dispnéia aos pequenos esforços e tosse seca. A gasometria arterial de entrada apresentou: PaO<sub>2</sub> de 34,4 mmHg; PaCO<sub>2</sub> de 33,1 mmHg; e SaO<sub>2</sub> de 71%.

Devido a recidiva do quadro foi necessária nova LBP. A LBP foi realizada no pulmão direito com in-

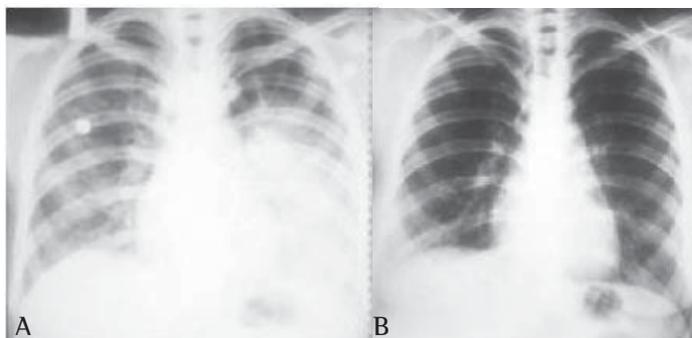


Figura 4 - A) Radiografia de tórax no momento do diagnóstico; B) Radiografia de tórax p s-lavagem pulmonar total

fusão de 5.500 mL da soluço e drenagem de 5.410 mL. Alguns dias após o procedimento, como a paciente continuava a apresentar tosse seca e dispnéia, foi feita a LBP do pulmão esquerdo com infusão de 5.500 mL da soluço e retorno de 5.450 mL de líquido. A gasometria arterial na alta hospitalar mostrou: PaO<sub>2</sub> de 59,2 mmHg; PaCO<sub>2</sub> de 36,2 mmHg; e SaO<sub>2</sub> de 91,5%.

Após dois anos sem intercorrências, houve retorno da tosse seca e dispnéia; foi realizada LBP direita (infusão de 5.490 mL e saída de 5.310 mL) e, sete dias após, LBP esquerda (infusão de 4.000 mL e saída de 3.800 mL) e direita (infusão de 5.100 mL e saída de 4.580 mL).

A paciente desde então vem sendo acompanhada ambulatorialmente com melhora significativa do quadro clínico, mas mantendo lesão no exame radiológico do tórax.

### Caso 3

Uma paciente de 27 anos (sexo feminino), branca, dona de casa, chegou ao nosso serviço encaminhada por uma unidade básica de saúde para investiga o de pneumopatia extensa bilateral. Apresentava queixa de um ano de tosse seca, um mês de dispnéia associada à dor torácica ventilatório-dependente no hemitórax esquerdo e emagrecimento de treze quilos em dois meses. Negava febre, expectora o e hemoptise. Foram realizados exames gerais, que foram inconclusivos, e provas reumatológicas e sorologia para o vírus da imunodeficiência humana, as quais foram negativas. Decidiu-se, então, por realiza o de biópsia pulmonar para investiga o do processo intersticial pulmonar difuso, cujo exame anatomopatológico confirmou PAP.

Como foi confirmada PAP, a conduta foi realização de LBP. Foi feita em um primeiro momento a LBP direita e, após alguns dias, a LBP esquerda. Durante a LBP esquerda a paciente apresentou extra-sístole freqüente e queda de oximetria, tendo sido o procedimento interrompido precocemente. Mesmo após a terapêutica instituída a paciente não apresentou melhora do quadro, persistindo com tosse seca, dispnéia e fraqueza. Foi orientada investigação de outras causas do quadro pulmonar, já que a evolução não se deu conforme o esperado para a doença diagnosticada.

Sendo assim, optou-se pela realização de nova investigação clínica incluindo uma broncoscopia com biópsia transbrônquica, para se investigar uma possível infecção fúngica. O material obtido na broncoscopia revelou: escovado brônquico com pesquisa de fungos negativa, pesquisa de bacilo álcool-acidorresistente negativa e cultura negativa. O exame anatomopatológico confirmou PAP.

Como quase não houve melhora do quadro radiológico e clínico, com aparecimento de broncoespasmo de repetição, foi introduzido esquema de corticosteroide (prednisona a 15 mg, três vezes ao dia), mantida suplementação de oxigênio e dada alta hospitalar.

#### Caso 4

Um paciente de 22 anos (sexo masculino), branco, foi encaminhado ao serviço com quadro de tosse improdutiva, febre diária e perda de peso. Ao exame radiológico do tórax apresentava lesões bilaterais nodulares, o que foi confirmado pela tomografia computadorizada de tórax (Figura 5A). Os exames de rotina foram inconclusivos, tendo sido proposta biópsia pulmonar a céu aberto. O resulta-

do do exame anatomopatológico foi compatível com PAP. Em virtude dos sintomas respiratórios serem de pequena intensidade, optou-se por tratamento conservador. Passados os anos o quadro mantém-se inalterado, com o paciente realizando atividades diárias normais e a radiografia de tórax apresentando poucas alterações (Figura 5B).

## DISCUSSÃO

A PAP é uma doença rara, com prevalência estimada em 0,37 casos por 100.000 pessoas,<sup>(1)</sup> com predomínio no sexo masculino (3:1) e em que 80% dos casos ocorrem na terceira e quarta décadas de vida.<sup>(3)</sup> Dentre os pacientes atendidos em nosso serviço com PAP houve predomínio do sexo feminino e as idades variaram de 22 a 34 anos. Os sintomas mais comuns foram tosse, dispnéia e emagrecimento.<sup>(1,3,8)</sup> Todos os diagnósticos foram confirmados por exame anatomopatológico de material obtido por biópsia pulmonar a céu aberto.

O tratamento da PAP continua controverso e, apesar de inúmeras outras terapias estarem sendo utilizadas (lavagem segmentar, reposição do fator estimulador de colônia granulocítica-macrofágica, corticoterapia, uso de iodeto de potássio, estreptoquinase e tripsina),<sup>(3,6,13)</sup> a lavagem pulmonar total, desde sua descrição inicial,<sup>(14)</sup> continua sendo o tratamento de escolha, modificada e melhorada por diversos autores.<sup>(3,8,10-15)</sup> Apesar dos fatores considerados negativos por muitos autores, como a necessidade de anestesia geral e de equipe experiente, além da possibilidade de ocorrência de hipoxemia e instabilidade hemodinâmica durante o procedimento, optamos pela LBP por considerá-la efetiva, segura e de fácil execução em nosso serviço.

Dos quatro pacientes que tiveram diagnóstico de PAP, realizamos a LBP em três, já que nestes havia significativa limitação das atividades diárias devida à dispnéia.

Qualquer caso de PAP pode ser classificado em uma das seguintes categorias: estável, mas com sintomas persistentes; deterioração progressiva; ou melhora espontânea.<sup>(1,6)</sup> Segundo alguns autores<sup>(3)</sup> mais de 60% dos pacientes apresentam boa resposta com duas lavagens em cada pulmão. A literatura ainda relata que poucos pacientes precisam de mais de seis ciclos de LBP, menos de 15% dos pacientes precisam de lavagens a cada seis meses para manutenção da função pulmonar e menos de

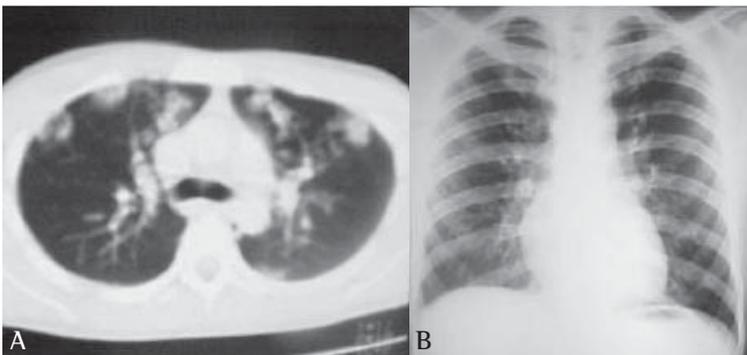


Figura 5 - A) Tomografia computadorizada de tórax no momento do diagnóstico; B) Radiografia de tórax anos depois, na ausência de tratamento

10% não respondem   LBP.<sup>(3,6,8)</sup> Pudemos observar essas evolu es tão diversas em nossos pacientes, que apresentaram: remissão espontânea; lavagem unilateral com melhora clínica e radiológica de ambos os pulmões; lavagens repetidas com remissão dos sintomas nos intervalos; e deteriora o progressiva apesar de duas lavagens.

Com rela o ao procedimento em si, os maiores riscos são representados pela hipoxemia e instabilidades hemodinâmicas,<sup>(3)</sup> o que aconteceu em duas ocasiões em dois pacientes distintos, sendo que nestes casos optamos pela interrup o precoce do procedimento. Outras possíveis complica es são hidropneumot rax, cole es pleurais, granuloma endotraqueal e estenose devida a múltiplos procedimentos, e enfisema cirúrgico,<sup>(4)</sup> as quais não foram observadas em nenhum de nossos pacientes.

A PAP continua sendo uma doença de difícil tratamento e a lavagem pulmonar total permanece como terapia de escolha.<sup>(3,8,10-15)</sup> Novas alternativas são necessárias, visto que a LBP não é isenta de efeitos adversos, devendo ser executada por uma equipe experiente. A lavagem segmentar e a terapia de reposi o com fator estimulador de colônia granulocítica-macrofágica parecem ser promissoras<sup>(3,5-7,13)</sup> porém mais estudos são necessários.

## REFERÊNCIAS

1. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2527-39.
2. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958;258(23):1123-42.
3. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax.* 2000; 55(1):67-77.
4. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN, Yang PC. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest.* 2002;122(4):1480-85. Comment in: *Chest.* 2002;122(4):1123-4.
5. de Vega MG, Sánchez-Palencia A, Ramírez A, Cervera S, Aneiros J. GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax.* 2002;57(9):837.
6. Barraclough RM, Gillies AJ. Pulmonary alveolar proteinosis: a complete response to GM-CSF therapy. *Thorax.* 2001;56(8):664-5.
7. Schoch OD, Schanz U, Koller M, Nakata K, Seymour JF, Russi EW, et al. BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF. *Thorax.* 2002;57(3):277-80.
8. Luisetti M, Pochetti P, Rodi G, Corsico A, Beccaria M, Cerveri I. Patients with pulmonary alveolar proteinosis enrolled in the San Matteo Hospital program for whole lung lavage: baseline characteristics and follow-up. *Chest.* 2001;120(4 Suppl):270S.
9. Arcasoy SM, Lanken PN. Images in clinical medicine. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2002;347(26): 2133.
10. Kavuru MS, Popovich M. Therapeutic whole lung lavage: a stop-gap therapy for alveolar proteinosis. *Chest.* 2002;122(4):1123-24. Comment on: *Chest.* 2002;122(4): 1480-5.
11. Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR, Lippmann M. The clinical and physiological effects of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg.* 1977;24(5):451-61.
12. Bingisser R, Kaplan V, Zollinger A, Russi EW. Whole-lung lavage in alveolar proteinosis by a modified lavage technique. *Chest.* 1998;113(6):1718-9.
13. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. *Chest.* 1997;111(2):460-6.
14. Ramírez-Rivera J, Kieffer RF Jr, Ball WC Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med.* 1965;63(5):819-28.
15. Morgan C. The benefits of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2004;23(4):503-5. Comment in: *Eur Respir J.* 2004;23(4):526-31.