

PROTEINOSE ALVEOLAR PULMONAR: RELATO DE CASO

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS: A CASE REPORT

Flavia Matos Salame*, Marta Helena Morais**, Yuri Gonçalves Maduro***, José Correa Lima Netto***

Resumo

A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma síndrome rara que pode resultar em graus variados de insuficiência respiratória. Pode ter etiologia congênita, adquirida ou autoimune, sendo esta a forma mais comum em adultos. O tratamento atualmente estabelecido é feito através de lavagem pulmonar total e em pacientes com pouca resposta clínica, no uso de Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF). No entanto, plasmáfereze e imunossupressores tem sido estudados como alternativas promissoras, principalmente para os casos refratários as terapêuticas previamente citadas. A evolução da doença após o tratamento varia desde remissão completa até a falta de resposta clínica e radiológica. Descrevemos o caso de um paciente com diagnóstico de PAP autoimune, confirmado por meio de biópsia pulmonar, com achados clínicos e radiológicos compatíveis. Tratado com lavagem pulmonar total e GM-CSF. Evoluiu com regressão importante dos sintomas a despeito da melhora discreta do padrão radiológico.

Palavras-chave: Proteinose alveolar pulmonar, GM-CSF, lavagem pulmonar total broncoalveolar.

Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare syndrome that can result in varying degrees of respiratory distress. It may have congenital, acquired or autoimmune etiology, this is the most common form in adults. The onset of clinical disease is insidious, marked mainly by dyspnea with or without cough. Its diagnosis is made by lung biopsy and correlation with clinical and tomographic findings. Treatment currently set is done by total lung lavage in patients with little clinical response, the use of Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). However, plasmapheresis and immunosuppressants has been studied as a promising alternative, especially for refractory cases the therapeutic previously cited. The evolution of the disease after treatment ranges from complete remission to the lack of clinical and radiological response. Describe in this report, the case of a male patient, 39 years old, diagnosed with autoimmune PAP, confirmed by pulmonary biopsy with compatible clinical and radiological findings. Treated with whole lung lavage and GM-CSF. Progressed with significant regression of symptoms despite the slight improvement of the radiological pattern.

Keywords: Pulmonary alveolar proteinosis, GM-CSF, whole lung lavage.

Introdução

A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma síndrome rara caracterizada pelo acúmulo de lipídios e proteínas tensoativas no espaço alveolar.¹⁻⁵ A incidência na população geral não é conhecida, mas estima-se que ocorra cerca de um caso para cada dois milhões de pessoas.^{2,6}

Pode ter etiologia congênita, autoimune, relacionada a doenças hematológicas ou adquirida por exposição ocupacional. A forma mais comum de apresentação no adulto é a autoimune, associada a altos níveis de autoanticorpos neutralizadores dos fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF).⁷

O tratamento mais aceito é a lavagem pulmonar total, entretanto há sérias desvantagens e complicações. Há relatos promissores, mas ainda escassos sobre o uso do rituximabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno de linfócito B CD20.^{8,9} Outra proposta terapêutica é o uso de GM-CSF, que demonstrou eficácia em 50 a 70% dos pacientes com relato de uso na literatura,^{7,10} tendo sido a droga de escolha no caso relatado adiante.

Relato de Caso

Paciente de 39 anos, do sexo masculino, pardo, natural e procedente de Manaus-AM e autônomo. Relata que há 5 anos iniciou quadro de astenia, tosse seca recorrente e dispneia aos moderados esforços. Evoluiu com piora progressiva dos sintomas associada ao surgimento de hemoptoicos. Durante a evolução do quadro, foi tratado com hipótese diagnóstica de Pneumonia Adquirida na Comunidade em duas ocasiões (2011 e 2013) e submetido a tratamento empírico para tuberculose pulmonar por 6 meses em 2014, evoluindo sem melhora. Em 2015, teve acesso pela primeira vez a um serviço de pneumologia, iniciando investigação diagnóstica. Na ocasião, em regular estado geral, com dispneia aos mínimos esforços, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em torno de 86% em ar ambiente e em repouso. Ao exame físico os achados normais foram um murmúrio vesicular diminuído globalmente e estertores crepitantes finos em ambas as bases pulmonares à ausculta. Nega outros antecedentes morbidos pessoais e exposições ocupacionais relevantes. A tomografia computadorizada de tórax (TC de tórax) (Figuras 1 e 2) evidenciou acometimento extenso pulmonar, bilateralmente, com achados do tipo Pavimentação em Mosaico e áreas de vidro fosco.



Figura 1: Tomografia computadorizada do tórax em avaliação inicial na Pneumologia. Figura 2: Achados de áreas de opacidades extensas em padrão de pavimentação em mosaico (vidro fosco associado a espessamento de septos interlobulares), bilaterais e poupando a periferia dos pulmões.

Optou-se por realizar biópsia pulmonar por meio possibilidade de repetição do procedimento de toracotomia cujo estudo anatomopatológico por dificuldades logísticas do nosso serviço. Foi confirmado o diagnóstico de Proteinose Alveolar. iniciado tratamento com GM-CFS (filgastrim) na Foi realizada uma lavagem pulmonar total, sem dose de 300 mcg ao dia por via subcutânea. Cerca

de dois meses após início, evoluiu com melhora importante do estado geral e da dispneia que se tornou aos médios esforços, associada à melhora da hipoxemia, com saturação periférica de oxigênio com SpO₂ mantendo-se em torno de 92%. Também ocorreu normalização da ausculta pulmonar. No entanto, comparandose as imagens da TC de tórax antes e após o

tratamento com GM-CSF, não se observou melhora radiológica significativa (Figura 3). O paciente recebeu alta hospitalar mantendo o uso de GM-CSF diariamente, com programação de nova lavagem pulmonar total e terapia com rituximabe em caso de refratariedade ao tratamento convencional.

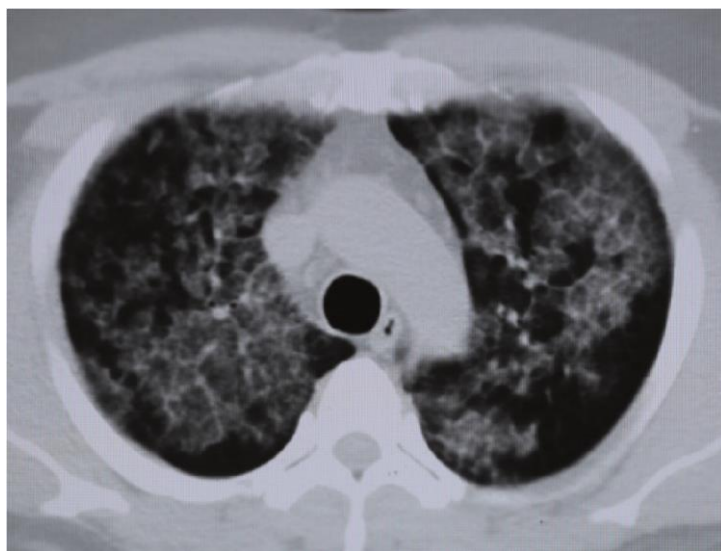


Figura 3: Tomografia computadorizada do tórax realizada depois de lavado pulmonar total. Imagem evidenciando melhora discreta das áreas de opacidade.

Discussão

Nosso paciente representa um caso de PAP autoimune, a etiologia mais comum desta doença em indivíduos adultos.^{2,6} Apresentava quadro insidioso de dispneia, inicialmente aos médios esforços com piora progressiva, associado a tosse seca, por vezes com expectoração hialina e hemoptóicos. Apresentou dois episódios de piora do quadro, associado a febre e expectoração purulenta após infecção de vias aéreas documentadas. A literatura descreve como principal sintoma a dispneia, que geralmente é aos médios esforços, mas pode apresentar-se também às atividades cotidianas.^{2,7} Relatos de febre baixa são comuns e geralmente se associam a quadros infecciosos concomitantes.² Ao exame físico, nosso paciente apresentava murmúrio vesicular diminuído globalmente e crepitações finas em ambas bases pulmonares, compatível com os achados habituais de PAP.² A hipoxemia é

comum nesses pacientes, principalmente naqueles com quadro avançado.² O paciente relatado não apresentava cianose central nem de extremidades, mas necessitava suplementação de oxigênio por meio de cateter nasal para manter a sua saturação arterial de oxigênio acima de 90%. Foi submetido a tomografia computadorizada de tórax que evidenciou acometimento extenso de ambos os pulmões, com presença de vidro fosco distribuído assimetricamente com espessamento de septos interlobulares configurando padrão de “pavimentação em mosaico.” Classicamente, o acúmulo de produtos fosfolipoprotéicos dentro dos alvéolos e infiltrado linfocitário com edema dos septos interlobulares justifica esses achados.² Diante de achados clínicos e radiológicos sugestivos de PAP, optou-se pela biópsia pulmonar cirúrgica para confirmação diagnóstica, como postula a literatura.⁷ O estudo histopatológico da amostra coletada evidenciou arquitetura acino-lobular

preservada, espaços alveolares preenchidos por material proteico, amorfo, eosinofílico, granuloso fino, eventualmente permeado por cristais romboidais ou por macrófagos alveolares volumosos, com citoplasma amplo e de aspecto xantomatoso. Os septos alveolares eram delgados e tênues com discreto infiltrado inflamatório linfocitário, às vezes se associando a dilatações e coalescência de espaços alveolares. Todos esses achados são compatíveis com o que habitualmente se observa na PAP.³ Feito o diagnóstico, iniciou-se o tratamento com GM-CFS 300 mcg ao dia, que têm se mostrado eficaz em 50 a 70% dos pacientes, segundo alguns estudos.³ A principal modalidade terapêutica consagrada para PAP é o lavado broncoalveolar total.³ No entanto, esse procedimento apresenta algumas desvantagens. Normalmente é necessária anestesia geral com uso de ventilação mecânica e todas as consequências inerentes a esses procedimentos. Além disso, há risco de pneumotórax, pneumomediastino e infecções, embora sejam incomuns.³ Nosso paciente foi submetido a lavado broncoalveolar total com um volume de 4 litros de soro fisiológico. A literatura relata o uso de 20 a 40 litros de solução salina durante o procedimento², no entanto, nosso paciente não tolerou volumes acima do utilizado, evoluindo com queda importante na saturação arterial de oxigênio durante o procedimento. Apesar disso, semanas após a lavagem pulmonar o paciente evoluiu com melhora clínica importante. Apresentava dispneia apenas aos grandes esforços e mantinha saturação arterial de oxigênio acima de 90% sem o uso de oxigênio suplementar, entretanto, não houve melhora significativa do padrão radiológico comparandose as tomografias de tórax anterior e posterior ao procedimento. A despeito de ser considerado o tratamento padrão-ouro para PAP, o lavado broncoalveolar total não é efetivo para todos os portadores dessa doença, mesmo quando realizado da forma adequada.^{4,11-13} Alguns pacientes evoluem com remissão definitiva da doença após um ou poucos procedimentos, outros necessitam de quantidades maiores de lavagem e ainda há aqueles que não se beneficiam dessa modalidade terapêutica.¹ Há programação de

novas tentativas de lavagem pulmonar para o paciente relatado. Caso não se evidencie resposta satisfatória, planejamos iniciar terapia com Rituximabe que tem se mostrado uma alternativa promissora para os pacientes que não apresentam resposta aos tratamentos convencionais.^{7,8}

Referências

1. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, Corsico A, Zoia MC, Colato S, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2004;23(4):526-31.
2. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax*. janeiro de 2000;55(1):67-77.
3. Wylam ME, Ten R, Prakash UBS, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocytemacrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2006;27(3):585-93.
4. Noirez L, Koutsokera A, Pantet O, Duss F-R, Eggimann P, Tozzi P, et al. A 3-step therapeutic strategy for severe alveolar proteinosis. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1456-8.
5. Papis SA, Tsigotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafillidou C, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: time to shift? *Expert Rev Respir Med*. junho de 2015;9(3):337-49.
6. Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Care*. 2011;56(7):1016-28.
7. Amital A, Dux S, Shitrit D, Shpilberg O, Kramer MR. Therapeutic effectiveness of rituximab in a patient with unresponsive autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*. 2010;65(11):1025-6.

8. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Meziane M, Huizar I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1361-7.

9. Malur A, Kavuru MS, Marshall I, Barna BP, Huizar I, Karnekar R, et al. Rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis improves alveolar macrophage lipid homeostasis. *Respir Res*. 2012;13:46.

Salame et al

10. Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis*. janeiro de 2006;3(3):149-59.

11. Rodrigo D, Rathnapala A, Senaratne W. Therapeutic limited bronchoalveolar lavage with fiberoptic bronchoscopy as a bridging procedure prior to total lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9(1):93.

12. Davis KR, Vadakkan DT, Krishnakumar E V, Anas AM. Serial bronchoscopic lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis under local anesthesia. *Lung India*. 32(2):162-4.

13. Du Bois RM, McAllister WA, Branthwaite MA. Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period. *Thorax*. 1983;38(5):360- 3.