

Doenças do Interstício Pulmonar - um diagnóstico difícil: a propósito de um caso clínico

Interstitial Lung Disease - a difficult diagnosis: a case report

Ilda Coelho¹, Sara Costa¹, Guilherme Gomes¹, Ana Margarida Ferreira²

¹Serviço de Medicina Interna do Hospital de Braga, ²Serviço de Anatomia Patologia do Hospital de Braga

Resumo

As doenças do interstício pulmonar (DIP) são um extenso grupo de entidades raras, estando descritas mais de 200 entidades, com uma evolução aguda ou crónica e com diferentes graus de inflamação e/ou de fibrose.¹ Engloba um grupo heterogéneo de manifestações, que diferem na etiologia, patogenia, curso clínico, prognóstico e opções terapêuticas.

Os autores apresentam um caso clínico de uma mulher de 52 anos, tratada com diferentes ciclos de antibioterapia por pneumonia e desenvolvimento de insuficiência respiratória tipo II grave, refractária à terapêutica instituída. Pela evolução apresentada e características imagiológicas foi conjecturado o diagnóstico de DIP. O diagnóstico, apesar de, realizado post mortem através da análise do tecido pulmonar, revelou tratar-se de uma caso de proteinose alveolar, provavelmente associado a um síndrome mielodisplásico.

Palavras-chave: doença intersticial pulmonar, proteinose alveolar pulmonar, pneumonia.

Palabras clave: enfermedad pulmonar intersticial, proteinosis alveolar pulmonar, neumonía, insuficiencia respiratoria

Abstract

Interstitial lung disease (ILD) are an extensive group of rare entities, with an advanced or chronic evolution and with different degrees of inflammation and/or fibrosis.¹ It includes a heterogeneous group of manifestations, which differ in etiology, pathogenesis, clinical course, prognosis and therapeutic options.

The authors described a clinical case of a 52-year-old woman treated with different cycles of antibiotic therapy for pneumonia and development of severe type II of respiratory failure, refractory to the established therapy. Due to the presented evolution and imaging characteristics the diagnosis of ILD was conjectured. The diagnosis, although carried out post-mortem, through the analysis of lung tissue, revealed to be a case of alveolar proteinosis, most likely associated with a myelodysplastic syndrome.

Keywords: interstitial lung disease, pulmonary alveolar proteinosis, pneumonia, respiratory insufficiency

Introdução

As doenças do interstício pulmonar (DIP) são um extenso grupo de entidades raras, estando descritas mais de 200 entidades, com uma evolução aguda ou crónica e com graus variados de inflamação e/ou de fibrose.¹

A proteinose alveolar pulmonar (PAP), descrita pela primeira vez em 1958 por Rose et al², é uma doença rara, cuja incidência e prevalência anual rondam os 0,36-0,9 e 3,7 – 6,2 casos por milhão população, respetivamente.³

Existem três tipos de PAP, a auto-imune, a secundária e a congénita, sendo que todas se caracterizam pela acumulação de surfactante nos alvéolos pulmonares, secundária à menor capacidade dos macrófagos pulmonares em degradá-lo. Alguns autores acreditam que o termo fosfolipoproteinose ou lipoproteinose alveolar pulmonar seria mais apropriado, visto que as fosfolipoproteínas representam o componente mais abundante do surfactante. A PAP engloba um grupo heterogéneo de manifestações, que diferem na etiologia, patogenia, curso clínico, prognóstico e opções terapêuticas.

Caso Clínico

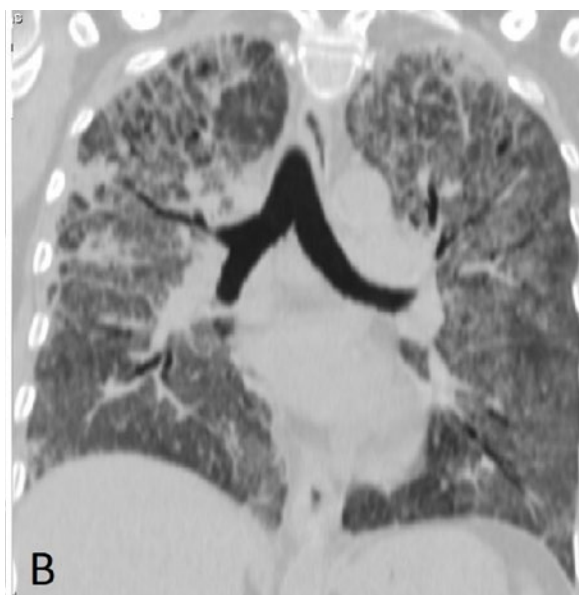
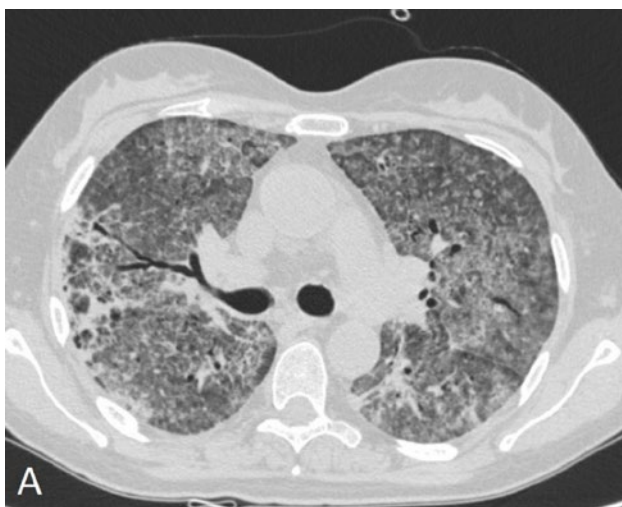
Mulher de 52 anos, de raça caucasiana, com história progressiva de consumos tabágicos, enfisema pulmonar, aplasia medular e lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau do colo uterino. Internada previamente, durante cerca de 3 semanas, por pneumonia bilate-

ral e insuficiência respiratória (IR) de tipo I, tendo sido tratada com ceftriaxone e levofloxacina. Durante este internamento, desenvolve um rash febril maculopapular, sugestivo de síndrome de Sweet, que se confirmou com histologia.

Um mês depois da alta hospitalar, volta a apresentar febre associada a mialgia, astenia, anorexia, tosse seca e dispneia progressiva. Ao exame físico, constatou-se à auscultação pulmonar crepitações grosseiras bilateralmente, sem diminuição ou assimetria do murmúrio vesicular e saturações periféricas de 85-88% em ar ambiente. Na gasometria apresentava uma IR tipo I. Laboratorialmente, verificou-se uma proteína C reactiva de 300 mg/L, hemoglobina de 12,4 g/dL, volume globular médio 94 fl, hemoglobina globular 32 pg, leucócitos 9500/uL, neutrófilos 8400/uL, linfócitos 500/uL, eosinófilos 400/uL, plaquetas 239000/uL, ureia 26 mg/dL, creatinina 0,7 mg/dL, lactato desidrogenase (LDH) 366 U/L, fosfatasa alcalina 100 U/L, CK total 19 U/L, mioglobina 14 ng/mL, alfa-1-antitripsina 258 mg/dL, adenosine deaminase 15 U/L, enzima conversor de angiotensina 27 U/L, transaminases, electroforeses de proteínas, estudo imunológico e serológico sem alterações relevantes. Na radiografia de tórax eram evidentes infiltrados. Foi internada por quadro compatível com pneumonia nosocomial, tendo-se instituído um esquema de antibioterapia empírica e de amplo espectro com piperacilina e tazobactam.

A tomografia computadorizada de tórax apresentava um padrão difuso em vidro despolido no parênquima pulmonar, sem predomínio zonal, espessamento septal das regiões apicais que poupava as regiões basais e, pequenas áreas dispersas de consolidação associado a bronquiectasias tubulares bilaterais (Figura 1).

Figura 1. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, que demonstra no parênquima pulmonar um padrão difuso em vidro despolido (Fig. 1 – A) sem predomínio zonal, espessamento septal das regiões apicais que poupa as regiões basais e, pequenas áreas dispersas de consolidação associado a bronquiectasias tubulares bilaterais (Fig. 1 – B).



As provas de função respiratória confirmaram um síndrome ventilatório grave. A broncofibroscopia realizada, ainda, no primeiro internamento, não tinha mostrado alterações macroscópicas relevantes.

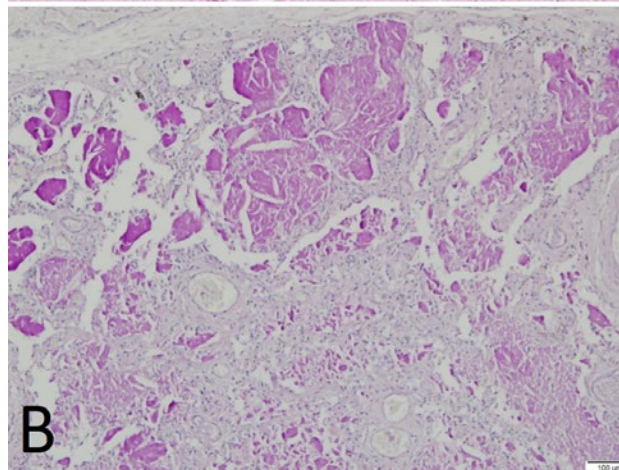
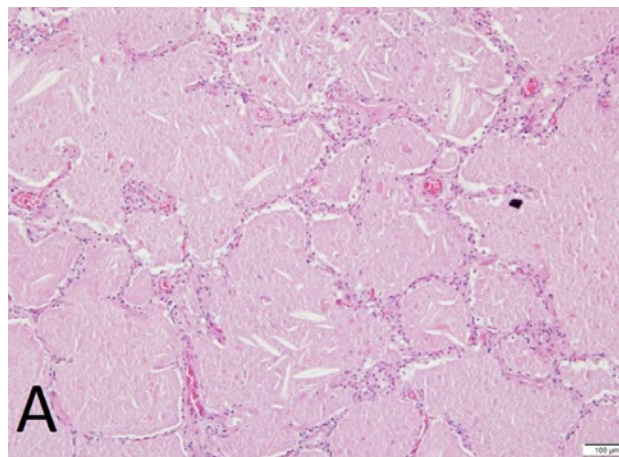
Apesar da melhoria clínica inicial, a doente começa a evoluir para IR tipo II pelo que iniciou ventilação não invasiva. Colocada a hipótese diagnóstica de fibrose pulmonar idiopática, como DIP mais provável, que foi discutida em consulta de grupo de referência para este tipo de patologias, onde o diagnóstico, foi corroborado e se decide, em associação com a corticoterapia em altas doses associar ciclofosfamida. Apesar do tratamento, a doente continuou em agravamento clínico progressivo, não tendo sido possível reunir condições clínicas e técnicas necessárias para a realização de nova broncofibroscopia com consequente lavado bronco-alveolar ou de biópsia que permitissem um melhor esclarecimento diagnóstico. O desfecho do caso culminou com o falecimento da doente poucos dias depois.

O exame post mortem do tecido pulmonar revelou um parênquima pulmonar com uma arquitetura globalmente preservada com espaços alveolares que se encontravam totalmente preenchidos por material acelular, granular e eosinófilo com coloração Ácido Periódico de Schiff (PAS) positivo sugestivo de proteinose alveolar (Figura 2). Além do descrito, alude-se ainda, aos aspetos morfológicos observados na medula óssea que eram compatíveis com síndrome mielodisplásico.

Discussão

A PAP caracteriza-se pela acumulação de material lipoproteico, composto por fosfolípidos, apoproteínas surfactantes e outras proteínas séricas que se acumulam dentro dos alvéolos. Estão descritas, na literatura, 3 formas distintas desta patologia. A PAP congénita é a mais rara e, encontra-se associada a mutações dos genes que codificam a proteína surfactante do recetor do fator estimulador das colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Neste tipo de PAP a função celular dos macrófagos dos doentes com proteinose alveolar encontra-se também alterada.⁵ A PAP secundária surge associada a doenças hematológicas, exposição à inalação de poeiras inorgânicas (sílica, alumínio e titânio), transplantes de medula óssea ou estados de imunodeficiência.⁶ A PAP adquirida ou idiopática surge pela existência de anticorpos contra o GM-CSF.

Figura 2. Histologia do parênquima pulmonar, de arquitectura globalmente preservada (A) com espaços alveolares preenchidos por material acelular, granular e eosinófilo com coloração PAS positivo (B).



Surge com maior frequência entre os 20 e os 50 anos, existindo um predomínio do sexo masculino numa relação 2-4:1, sendo muitos destes doentes fumadores.⁷

A apresentação clínica é variável, observando-se que, cerca de um terço dos doentes são assintomáticos, os restantes evoluem de forma insidiosa, manifestando-se inicialmente com dispneia para pequenos esforços, evoluindo posteriormente para dispneia em repouso. Com menor frequência surge febre, dor torácica ou hemoptises, estando normalmente associados a infeções pulmonares. Uma característica importante é a suscetibilidade destes doentes a infeções pulmonares, por vezes a agentes oportunistas.

Ao exame físico encontram-se crepitações inspiratórias em cerca de 50% dos doentes, dedos em baqueta de tambor em 30% e cianose em 25%.⁷

Para orientação diagnóstica, utilizamos os métodos imagiológicos disponíveis, onde se observa, na radiografia de tórax um padrão alveolar difuso com infiltrados dispersos, nodulares ou confluentes e na tomografia computadorizada um padrão em vidro despolido, espessamento das estruturas intralobulares e dos septos interlobulares com uma disposição característica chamada crazy paving, que consiste na sobreposição de um padrão reticular fino, de forma poligonal, nas áreas vidro despolido. Não se observam adenopatias mediastínicas nem nódulos pulmonares.

O estudo analítico do sangue periférico e de urina são normais. No entanto, poderá observar-se um aumento da LDH, antigénio carcinoembrionário e citoquinas, que tem ainda pouco valor prognóstico.

Os resultados do estudo funcional respiratório poderão ser normais ou mostrar um padrão restritivo com diminuição significativa da difusão de monóxido de carbono.

O lavado-broncoalveolar (LBA) é característico nesta patologia, onde se observa um líquido com aspeto leitoso e opaco, rico em macrófagos alveolares grandes e um número elevado de linfócitos.

Na biopsia pulmonar, a acumulação de material lipoproteico, granular e PAS positivo nos espaços alveolares preservados é característico desta situação patológica.

A arquitetura pulmonar mantém-se intacta, com septos alveolares normais, podendo observar-se sinais de fibrose devido a reação fibroblástica.

O tratamento da PAP dependerá da evolução da doença e da existência de infeções concomitantes. O tratamento recomendado para a PAP é a eliminação mecânica do material lipoproteico através de lavagem pulmonar, sendo uma técnica diagnóstica e terapêutica. As indicações clínicas para a lavagem pulmonar incluem alívio sintomático (tosse persistente

ou dispneia) com deterioração objetiva da função pulmonar e hipoxemia importante ($PaO_2 < 60$ mmHg) e/ou saturações periféricas de oxigénio inferior a 90%. A limitação das atividades diárias devido à dispneia é a principal indicação da lavagem pulmonar total.

Na PAP secundária recomenda-se o tratamento dirigido à causa subjacente. O fator recombinante que estimula as colónias de granulócitos e macrófagos, parece beneficiar alguns doentes com PAP, podendo representar uma alternativa no tratamento da doença, apesar da taxa de sucesso, ainda não é suficiente para substituir a lavagem pulmonar.⁸

No caso clínico exposto descreve-se uma entidade clínico-patológica rara, cujas manifestações clínicas são comuns a muitas outras patologias, sendo por isso, o seu diagnóstico atempado, por vezes, de difícil execução, culminando com a morte precoce do doente.

O seu diagnóstico requeria um elevado nível de suspeição e, precocidade na investigação com conseqüente tratamento dirigido, sobretudo nos casos refratários à terapêutica instituída e com tendência à progressão.

Apesar de não ser possível afirmar, com certeza, o diagnóstico de PAP secundária, provavelmente associada a síndrome mielodisplásica, uma vez que o seu diagnóstico necessitaria da avaliação de sangue periférico e um aspirado de medula óssea.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Referências bibliográficas

- 1 Mota PJL. Interstitial idiopathic pneumonias – a literature review. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, Vlo XII nº5, 2016.
- 2 Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 258, Nº. 23, pp. 1123–1142, 1958.
- 3 Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol 166, Nº. 2, pp. 215–235, 2002.
- 4 Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *The New England Journal of Medicine*, vol 349. Nº. 26, pp 2527–2539, 2003.
- 5 Aguiar M, Monteiro P, Marques MM, Feijó S, Rosal JM, Sotto-Mayor R, Almeida AB. Lavagem pulmonar total – A propósito de quatro casos de proteinose alveolar. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, vol XV N.º 1 2009.
- 6 Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, Tabba M, Erban JK. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 7(4): 127–135, 2014.
- 7 Sánchez-Valadez TI et al. Proteinosis alveolar. Informe de dos casos y comentario bibliográfico. *Neumol Cir Torax*, Vol. 74 - Núm. 4:271-275, 2015.
- 8 Rebelo HM, Guedes L, Veiga D, Fiuza AC, Abelha F. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Vol. 62, Nº. 6, 2012.