

Proteinose alveolar: manifestação paraneoplásica?

Alexandre Pressi¹, André D. Furtado², Régis Chachamovich²,
Lucélia Henn³, Sérgio M. Barreto³

A proteinose alveolar (PA) é uma doença rara, de etiologia desconhecida, caracterizada pelo acúmulo alveolar de material proteináceo PAS + (ácido-periódico de Schiff), rico em fosfolipídios. Acredita-se que a patogênese consiste na superprodução ou defeito na remoção do surfactante ao nível do epitélio pulmonar (10). A PA pode estar associada a infecções respiratórias (1,2), silicose (3), exposição ao alumínio (4), titânio (5) e a neoplasias hematológicas (6-8). Neste presente artigo, serão apresentados dois relatos de casos de proteinose alveolar e carcinomas diagnosticados no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Unitermos: Proteinose alveolar; paraneoplásica.

Pulmonary alveolar proteinosis and paraneoplastic syndromes

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare condition of unknown etiology. It has been described as the presence of periodic acid-Schiff-positive proteinaceous material (rich in lipids) in the alveoli. Its pathogenesis is believed to consist of an overproduction or surfactant removal defect at the lung. The association of PAP with respiratory diseases, silicosis, exposure to aluminium or titanium, and hematological neoplasias has been reported. Here we report two cases of pulmonary alveolar proteinosis and neoplasm diagnosed at the Pulmonary Department at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Key-words: pulmonary alveolar proteinosis; paraneoplastic.

Revista HCPA 2000;20(1):53-6

Introdução

A proteinose alveolar (PA) é uma doença rara, de etiologia desconhecida, caracterizada pelo acúmulo alveolar de material proteináceo PAS + (ácido-periódico de Schiff), rico em fosfolipídios. A doença pode ser primária,

chamada de idiopática, ou secundária. A forma secundária está possivelmente associada a infecções respiratórias (1,2), silicose (3), exposição ao alumínio (4), titânio (5) e a neoplasias (6-8). Não tem havido relatos na literatura da associação da proteinose alveolar com neoplasias da linhagem epitelial, bem

¹ Residente, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Acadêmico, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: André Dietz Furtado, Rua Emílio de Menezes 20/302, CEP 91340-360, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

como do diagnóstico da proteinose prévio ao da neoplasia. Neste presente artigo, serão apresentados dois relatos de casos de proteinose alveolar e carcinomas diagnosticados no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Relato de caso I

A.F., 55 anos, masculino, negro, trabalhador em pedreira de calcário, internou com quadro de dispnéia progressiva, dor torácica atípica, tosse produtiva e emagrecimento de 20 kg em 6 meses. Paciente tabagista desde os 13 anos (30 cigarros/dia) e alcoolista (1/2 garrafa de cachaça/dia). Ao exame, apresentou-se taquipnéico, com murmúrio vesicular difusamente diminuído e com crepitanes teleinspiratórios na base pulmonar esquerda.

O Rx de tórax apresentou infiltrado intersticial difuso de padrão retículo-nodular. Gasometria arterial com 3L O₂: PaCO₂ = 38,5 mmHg, PaO₂ = 76,2 mmHg, SaO₂ = 94,8%. LDH = 343. Espirometria com CVF 4060 (100%), VEF₁ 2250 (75%), CEF₁ 55. Fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) obteve material amorfo compatível com proteinose alveolar. Biópsia pulmonar a céu aberto confirmou o diagnóstico.

O paciente foi submetido a 3 LBA terapêutico, apresentando melhora clínica, radiológica e gasométrica.

Quatro anos mais tarde, foi diagnosticado carcinoma de células renais, sendo o paciente submetido à nefrectomia radical.

Seis meses após a nefrectomia, diagnosticou-se adenocarcinoma de próstata, sendo encaminhado à radioterapia por envolvimento de linfonodos pélvicos. Não houve recorrência de proteinose alveolar.

Relato de caso II

M.B.C., 43 anos, feminina, branca, servente de limpeza, internou com quadro de dispnéia progressiva, dor no hemitórax esquerdo, um episódio de escarro hemático, sem tosse ou febre. Negava tabagismo ou alcoolismo. Ao exame, apresentou-se eupnéica em repouso e com crepitanes inspiratórios no

ápice pulmonar direito.

O Rx de tórax demonstrou infiltração intersticial bilateral de padrão retículo-nodular. Gasometria arterial em ar ambiente com PaCO₂ = 27,5 mmHg, PaO₂ = 82 mmHg, SAO₂ = 96%. Espirometria CVF 3090 (96%), VEF₁ 2570 (96%), CEF₁ 83. Fibrobroncoscopia sem alterações significativas com LBA e biópsia transbrônquica. Biópsia pulmonar a céu aberto demonstrou proteinose alveolar.

Paciente realizou LBA terapêutico com melhora clínica e radiológica.

Seis meses após o diagnóstico, em exame citopatológico de colo uterino de rotina, paciente apresentou displasia grave tipo NIC III, sendo submetida à conização com anatomopatológico, comprovando carcinoma escamoso.

Discussão

A proteinose alveolar foi descrita pela primeira vez por Rosen et al. em 1958 (9). Acomete 1/100 mil pessoas, sendo mais frequente em homens, com idade entre 20 a 50 anos. Acredita-se que a patogênese consiste na superprodução ou defeito na remoção do surfactante em nível do epitélio pulmonar. Pesquisas recentes apontam defeito quimiotático dos macrófagos como um dos fatores envolvidos neste defeito (10). Estudos experimentais em ratos indicam alteração genética na produção do fator estimulante de colônias de granulócitos/macrófagos (GM-CSF) como o responsável pelas anormalidades da função dos macrófagos (10).

A PA é uma patologia pulmonar restritiva com redução da capacidade de difusão alveolar. O Rx de tórax apresenta padrão semelhante ao edema pulmonar com infiltração alveolar bilateral. A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução caracteriza de forma mais específica os achados (12).

O paciente comumente se apresenta com dispnéia lentamente progressiva e com tosse seca. O diagnóstico é feito tardiamente após o início dos sintomas, retardando o tratamento por meses ou anos. A raridade da doença e a inespecificidade dos sinais e sintomas, assim como os exames laboratoriais,

radiológicos e funcionais justificam este atraso. O exame anatomopatológico é o padrão-ouro para o diagnóstico. O tecido pode ser obtido por biópsia transbrônquica ou a céu aberto.

Alguns pacientes apresentam remissão espontânea da doença. Os pacientes com PA secundária podem também apresentar remissão completa com o adequado controle da neoplasia ou infecção associadas. Anteriormente ao advento do lavado terapêutico, muitos pacientes evoluíam para insuficiência respiratória. A evolução da fibrose pulmonar é um indicativo de pior prognóstico.

O tratamento deve ser realizado em pacientes com dispnéia progressiva ou piora nas provas de função pulmonar, e consiste no LBA sob anestesia geral com tubo orotraqueal de duplo lúmen.

O grupo de neoplasias hematológicas é o mais relacionado com PA, sobretudo a leucemia mielóide crônica (7). A proteinose alveolar é geralmente diagnosticada muito tempo após a neoplasia e mesmo após o seu tratamento. Este fato levantou suspeitas sobre o possível envolvimento da terapêutica quimioterápica na gênese da doença. A diversidade dos tumores envolvidos e o amplo espectro de drogas utilizadas torna difícil estudar esta relação (7). Pacientes neutropênicos apresentam de forma mais freqüente esta patologia, provavelmente pela redução no número de macrófagos alveolares (11).

Nos dois casos aqui relatados, foram identificadas neoplasias de natureza epitelial – carcinoma de células claras do rim e adenocarcinoma de próstata no caso 1 e carcinoma escamoso de colo uterino no caso 2.

A raridade da PA e a associação com doença neoplásica nesses dois pacientes despertaram o interesse dos autores em revisar a literatura. Não foram encontrados artigos que descrevessem a associação de PA com tumores da linhagem epitelial. Os artigos revisados discutem a ocorrência de PA de forma secundária à neoplasia, sobretudo da linhagem hematológica, sendo a leucemia mielóide crônica a mais freqüente. Nos casos discutidos acima, o diagnóstico de PA precedeu ao de neoplasia em 4 anos no carcinoma de

células renais e adenocarcinoma de próstata e em 6 meses o carcinoma de colo uterino. Foi realizado um estudo da história natural dessas neoplasias. O carcinoma de células claras do rim pode se desenvolver silenciosamente, chegando a apresentar 10 cm no momento do diagnóstico. O diagnóstico de adenocarcinoma de próstata costuma ser feito muitos anos após o início da transformação neoplásica e cerca de 96% dos carcinomas *in situ* localizam-se na periferia da glândula, não gerando sinais ou sintomas. O carcinoma escamoso de colo uterino leva cerca de 44 meses para que uma lesão precursora chegue ao seu grau máximo (NIC III), outros 48 meses são necessários para evolução até carcinoma invasor. Tendo em vista o tempo de latência dessas neoplasias, levantou-se a possibilidade de já estarem presentes no momento do diagnóstico de proteinose alveolar, surgindo o questionamento se a proteinose alveolar teria atuado como uma manifestação paraneoplásica.

Referências

1. Nhieu JTV, Vojtec A, Bernaudin JF, Escudier E, Fleury Feith J. Pulmonary alveolar proteinosis associated with pneumocystis. *Chest* 1990;98:801-5.
2. Bakhos R, Gattuso P, Arcot C, Reddy VB. Pulmonary alveolar proteinosis: an unusual association with mycobacterium avium-intracellulare infection and lymphocytic interstitial pneumonia. *Southern Medical Journal* 1996;98(8):801-2.
3. McCunney RJ, Godefroi R. Pulmonary alveolar proteinosis and cement dust: a case report. *J Occup Med* 1989;31(3):233-7.
4. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, Lam S. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminium dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:312-5.
5. Keller CA, Frost A, Cagle PT, Abraham JL. Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. *Chest* 1995;108:277-80.
6. Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM, Luna M. Pulmonary alveolar proteinosis: its association with hematologic malignancy and lymphoma. *Radiology* 1977;122:303-6.
7. Aymard J, Gyger M, Lvallee R, Legresley L, Desy M. A case of pulmonary alveolar proteinosis

- complicating chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1984;53:954-6.
8. Schiller V, Aberle DR, Aberle AM. Pulmonary alveolar proteinosis occurrence with metastatic melanoma to lung. *Chest* 1989;95:466-7.
 9. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958;258:1123-42.
 10. Huffman JÁ, Hull WM, Dranoff G, Mulligan RC, Whitsett JÁ. Pulmonary epithelial cell expression of GM-CSF corrects the alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *J Clin Invest* 1996;97(3):649-55.
 11. Cordonnier C, Fleury Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3):788-94.
 12. Murch CR, Carr DH. Computed tomography appearances of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Radiol* 1989 May;40(3):240-3.