



CASO CLÍNICO

Gravidez de termo em doente com proteinose alveolar e insuficiência respiratória grave

I. Belchior^{a,*}, A.S. Cerdeira^b, M. Santos^c, J. Sousa Braga^b, I. Aragão^d e A. Martins^c

^a *Pneumologia, Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Porto, Portugal*

^b *Ginecologia e Obstetria, Hospital de Santo António, Porto, Portugal*

^c *Medicina Interna, Hospital de Santo António, Porto, Portugal*

^d *Anestesiologia, Hospital de Santo António, Porto, Portugal*

Recebido em 17 de setembro de 2010; aceite em 3 de novembro de 2010

Disponível na Internet em 13 de abril de 2011

PALAVRAS-CHAVE

Gravidez;
Proteinose alveolar
pulmonar;
Lavagem pulmonar;
Insuficiência
respiratória

KEYWORDS

Pregnancy;
Pulmonary alveolar
proteinosis;
Pulmonary lavage;
Respiratory failure

Resumo A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma doença rara caracterizada pela acumulação anormal de material lipoproteínico nos alvéolos, que pode levar a insuficiência respiratória, estando associada a um risco elevado de infecções. O tratamento *gold-standard* da PAP é a lavagem pulmonar total.

Uma mulher grávida, com diagnóstico prévio de PAP primária, a forma mais comum de PAP, foi internada com um quadro de dispneia e agravamento da função respiratória. No período de um mês, foi realizada lavagem pulmonar total duas vezes, com melhoria clínica e funcional. A gravidez foi levada a termo, com o nascimento de um bebé saudável.

Os mecanismos de comprometimento respiratório são discutidos, bem como as opções de tratamento e resposta.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

Successful pregnancy in a severely hypoxemic patient with pulmonary alveolar proteinosis

Abstract Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disorder characterized by abnormal accumulation of a lipoproteinaceous material in the alveoli, which may lead to respiratory failure and has an associated high risk for infections. The mainstay treatment for PAP is whole lung lavage.

A pregnant woman, previously diagnosed with primary PAP, the most common form of PAP, was admitted with dyspnea and worsening respiratory function. In one month period, a whole-lung bronchopulmonary lavage was performed twice, with clinical and functional improvement. Pregnancy was carried to term and a healthy baby was delivered.

The mechanisms of respiratory impairment are discussed as well as treatment options and response.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

* Autor para correspondência.

Correio electrónico: inesbelchior@gmail.com (I. Belchior).

Introdução

A PAP é uma doença rara, caracterizada pela acumulação anormal de material proteináceo nos alvéolos, com mínima inflamação intersticial ou fibrose¹. Existe um aumento do risco de infecções respiratórias e a evolução clínica pode variar entre doença estável, com persistência dos sintomas, melhora espontânea e doença progressiva evoluindo para insuficiência respiratória. A lavagem pulmonar total (LPT) é o tratamento padrão desde 1960.

Descrevemos uma gravidez de termo bem sucedida numa paciente com PAP progressiva, cuja deterioração da função pulmonar evoluiu para insuficiência respiratória grave, com necessidade de LPT. Na revisão da literatura identificamos um único caso descrito de LPT na gravidez².

Descrição do caso

Mulher de 44 anos, negra, obesa e hipertensa, controlada com nifedipina. Tinha antecedentes de sete gravidezes anteriores, incluindo um aborto espontâneo e uma mola hidatiforme. Um dos seus filhos falecera com astrocitoma de células cerebrais e os quatro restantes eram saudáveis.

Dois anos antes do internamento tinha-lhe sido diagnosticado PAP primária, na sequência de estudo de queixas de dispneia, tosse e expectoração mucosa durante cinco meses. O diagnóstico foi baseado em exames de imagem compatíveis (tomografia de tórax mostrando infiltrado intersticial e aspecto «*crazy-paving*») e lavado bronco-alveolar (LBA) com aspecto leitoso característico, apresentando material granular corando com PAS (periodic acid-Schiff). A prova de função respiratória revelava um volume expiratório forçado no primeiro segundo de 1,17 L (57% do previsto), um índice Tiffeneau de 65% e capacidade pulmonar total de 3,31 L (63% do previsto). A capacidade de difusão (DLCO) foi de 35% do previsto. Em Maio de 2004, na sequência de agravamento dos sintomas e da gasometria arterial (GA), foi realizada LPT à direita (Tabela 1). Após esse procedimento, permaneceu assintomática até que voltou a ter dispneia em Outubro de 2004, tendo a doente recusado nova lavagem.

Em Setembro de 2005 recorreu ao hospital da sua área de residência com queixas de dispneia de agravamento progressivo, febre, expectoração amarelada nas 4 semanas anteriores e 3 meses de amenorreia, tendo sido transferida para o nosso hospital por insuficiência respiratória progressiva. O exame físico inicial revelou obesidade (índice de massa corporal de 35), taquipneia e crepitações bibasais. Não apresentava edemas maleolares ou ortopneia. A GA revelou insuficiência respiratória hipoxémica (Tabela 1). Analiticamente tinha leucocitose de 14.400/ μ L e hemoglobina normal. A radiografia de tórax mostrava infiltrados alveolares nos terços inferiores de ambos os campos pulmonares. O electrocardiograma e ecocardiograma com contraste salino foram normais, excluindo shunt circulatório direito-esquerdo; as culturas microbiológicas do LBA (que exibia as características patológicas típicas da PAP) e do sangue foram negativas. Apesar da resolução da leucocitose após tratamento com meropenem, a hipóxia manteve-se, sendo necessária uma FiO_2 de 40-50% para manter a $SatO_2$ acima de 90%.

Durante o internamento foi diagnosticada uma gravidez intra-uterina de oito semanas por ecografia pélvica, sendo esta a primeira gravidez após o diagnóstico de PAP. O risco de complicações graves foi discutido com a doente, que decidiu manter a gravidez e concordou em realizar a LPT direita. O procedimento foi realizado a 6 de Outubro de acordo com o protocolo descrito por Ben-Abraham³, no bloco operatório sob anestesia geral e monitorização hemodinâmica e ventilatória; Foi recuperada a quase totalidade dos 9,5 L de líquido instilado e a $SatO_2$ manteve-se sempre acima de 90%. A melhora da insuficiência respiratória foi notória até à alta cinco dias depois, verificando-se diminuição substancial da necessidade de suplementos de oxigénio (Tabela 1).

Duas semanas depois, em consulta de seguimento, constatou-se uma fraca aderência ao oxigénio prescrito (3L/min) e aumento da dispneia, tendo-se verificado agravamento das trocas gasosas (Tabela 1), sem sinais de infecção. A doente foi readmitida para LPT do pulmão esquerdo realizada com 14 L de soro fisiológico - Figura 1 - a 27 de Outubro (13ª semana de gestação). Após o procedimento, apesar de haver uma melhora das trocas gasosas, a doente permaneceu sob oxigenoterapia contínua (Tabela 1) tendo tido alta com oxigénio a 4L/min. Nas 13 semanas seguintes foi seguida com consultas frequentes pelas equipas de Medicina Interna e Obstetrícia.

Na 26.ª semana de gravidez, devido a dispneia progressiva, foi novamente internada, ficando com oxigénio por máscara de Hudson para manter a $SatO_2$ acima de 93%. Atendendo ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia e à apresentação pélvica do feto, foi realizada cesariana com anestesia epidural às 37 semanas, nascendo uma menina saudável. Durante todos os procedimentos a $SatO_2$ manteve-se acima de 90%. No pós-parto a doente apresentava $SatO_2$ de 98% com FiO_2 de 31%, que melhorou nos seis meses seguintes ($SatO_2$ de 98% em ar).

Com o tempo, as trocas gasosas e a radiografia de tórax tenderam a deteriorar-se (Tabela 1). Em Fevereiro de 2007, foi realizada uma nova LPT sequencialmente em ambos os pulmões, resultando em melhora significativa das trocas gasosa e dois meses depois não apresentava necessidade de oxigénio suplementar (Tabela 1). Três anos depois, a paciente está assintomática, sem necessidade de oxigénio, e a criança apresenta um desenvolvimento normal.

Discussão

A grande dificuldade neste caso de PAP deveu-se à necessidade de gerir uma doente grávida com um quadro de hipoxemia grave em que tanto o tratamento como a gravidez em curso poderiam provocar, pelo menos temporariamente, deterioração da função respiratória. Os autores encontraram um único caso descrito na literatura de LPT realizada com sucesso durante a gravidez² numa jovem com PAP sem outras comorbilidades. Na nossa doente, a idade materna, a hipertensão e a obesidade aumentavam o risco da gravidez, dificultando a tomada de decisões.

A doente apresentava-se grávida de oito semanas com insuficiência respiratória grave e embora a infecção respiratória possa ter contribuído para o agravamento funcional, provavelmente não terá sido um factor preponderante, uma vez que a sua resolução não originou melhora significa-

Tabela 1 Gases do sangue arterial.

Data	Parâmetros				
	FiO ₂	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	SatO ₂
Maio/2004 Antes da LPT direita	21%	7,46	30	64	94%
Gravidez					
26/09/05 Admissão	31%	7,49	23	53	90%
11/10/05 Após LPT direita	21%	7,47	27	55	92%
25/10/05 Antes LPT esquerda	21%	7,43	25	45	84%
02/11/05 Após LPT esquerda	5L/min	7,41	32	83	96%
Após o parto					
14/02/07 Antes da LPB	21%	7,40	42	41	73%
16/02/07 Após LPB	21%	7,45	35	65	94%
09/04/07 2 meses seguimento	21%	7,46	23	105	98%

FiO₂: Fracção de oxigénio inspirado; PaCO₂: Pressão arterial de CO₂ (mmHg); PaO₂: Pressão arterial de oxigénio (mmHg); SatO₂: saturação de oxigénio; LPT: lavagem pulmonar total; LPB: lavagem pulmonar total bilateral.

tiva. Além disso, mais tarde na gravidez, foi observado agravamento das trocas gasosas na ausência de infecção. Foram excluídas outras causas de insuficiência respiratória refractária na gravidez, como insuficiência cardíaca ou shunt circulatório direito-esquerdo.

Embora a evolução da PAP não possa ser excluída, a súbita deterioração da função pulmonar coincidindo com o início da gravidez e a persistência da insuficiência respiratória, apesar da lavagem pulmonar, sugerem que a gravidez teve um papel importante no agravamento da insuficiência



Figura 1 Líquido de saída de lavagem pulmonar total à esquerda. O líquido era inicialmente turvo com depósito amarelado (saco n.º1), apresentando-se praticamente limpo no último ciclo de lavagem (saco n.º10).

respiratória. As alterações anatómicas, bioquímicas e hormonais que ocorrem na gravidez, resultam em adaptações do sistema respiratório ao aumento das necessidades do feto em desenvolvimento⁴. Estas alterações são geralmente bem toleradas. Porém, no contexto de doença pulmonar subjacente, pode ocorrer deterioração de função respiratória já comprometida. A elevação do diafragma na gravidez⁵ pode induzir microatelectasias dos lobos inferiores⁶, o que poderia agravar a relação ventilação/ perfusão e, conseqüentemente, agravar a hipoxemia, especialmente numa doente com restrição ventilatória e diminuição acentuada da DLco.

Curiosamente, a PAP tem sido associada a disfunção dos macrófagos alveolares (que são responsáveis pela fagocitose do surfactante alveolar), causada por auto-anticorpos contra o factor de estimulação de colónias de granulócitos e macrófagos⁷, e também está associada a estados de imunodeficiência⁸. Por outro lado, durante a gravidez, além das adaptações anatómicas e bioquímicas, várias alterações ocorrem em quase todos os aspectos do sistema imunológico⁴. Acredita-se por exemplo que essas alterações são responsáveis pela modificação do curso de doenças auto-imunes, devido a modificações na actividade de algumas células imunitárias⁹. Assim, é razoável pensar que a imunomodulação que ocorre durante a gravidez possa contribuir para a disfunção macrofágica (com conseqüente desequilíbrio da homeostasia do surfactante) dessa forma originando agravamento clínico. Isso poderia explicar o declínio ventilatório na fase inicial da gravidez, quando a influência do volume do útero ainda não é notório. Mais estudos são necessários para esclarecer essa questão.

A LPT, considerada tratamento padrão para a PAP, é descrita como segura e eficaz, resultando em aumento da sobrevida. Pode ser realizada num pulmão de cada vez³ ou em ambos os pulmões sequencialmente se se considerar que o doente é capaz de tolerar a ventilação unipulmonar no pulmão que acabou de ser tratado^{10,11}. Uma semana depois é possível observar melhoria na pressão arterial de oxigénio¹⁰. No caso apresentado as indicações para LPT foram a dispnéia, impacto nas actividades diárias e desenvolvimento de insuficiência respiratória^{10,12}, verificando-se melhoria após os procedimentos, com diminuição significativa das necessidades de oxigénio.

Em conclusão, vários aspectos podem ter contribuído para a gravidade da hipoxemia observada, incluindo a PAP, obesidade e alterações anatomofisiológicas da gravidez. Este caso demonstra que é possível levar a cabo uma gravidez de termo numa doente com patologia respiratória grave como a PAP, desde que haja uma boa monitorização da mãe e do feto, e que sejam providenciados tratamentos específicos (incluindo a LPT) e oxigenação suplementar.

Bibliografia

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958;258:1123–42.
2. Matuschak GM, Owens GR, Rogers RM, Tibbals SC. Progressive intrapartum respiratory insufficiency due to pulmonary alveolar proteinosis. Amelioration by therapeutic whole-lung bronchopulmonary lavage. *Chest.* 1984;86:496–9.
3. Ben-Abraham R, Greenfeld A, Rozenman J, Ben-Dov I. Pulmonary alveolar proteinosis: step-by-step perioperative care of whole lung lavage procedure. *Heart Lung.* 2002;31:43–9.
4. Weissgerber TL, Wolfe LA. Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal-fetal demands. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2006;31:1–11.
5. Cohen ME, Thomson KJ. Studies on the Circulation in Pregnancy. I. The Velocity of Blood Flow and Related Aspects of the Circulation in Normal Pregnant Women. *J Clin Invest.* 1936;15:607–25.
6. Boggess KA, Easterling TR, Raghu G. Management and outcome of pregnant women with interstitial and restrictive lung disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1007–14.
7. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003;349:2527–39.
8. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:215–35.
9. Luppi P. How immune mechanisms are affected by pregnancy. *Vaccine.* 2003;21:3352–7.
10. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2004;23:526–31.
11. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax.* 2000;55:67–77.
12. Huizar I, Kavuru MS. Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:491–8.