

Relato de Caso

Pneumomediastino, enfisema subcutâneo e pneumotórax após prova de função pulmonar em paciente com pneumopatia intersticial por bleomicina*

Pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, and pneumothorax after a pulmonary function testing in a patient with bleomycin-induced interstitial pneumonitis

Mariana Sponholz Araujo, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Fernando Uliana Kay, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Resumo

O pneumomediastino espontâneo é um evento incomum, cujo quadro clínico inclui dor pleurítica retroesternal, enfisema subcutâneo, dispnéia e disfonia. O mecanismo fisiopatológico implicado é o surgimento de uma diferença de pressão entre os alvéolos e estruturas adjacentes, ocasionando ruptura alveolar com posterior dissecação da bainha peribroncovascular e infiltração do mediastino e do tecido subcutâneo pelo ar. Desencadeantes conhecidos incluem exacerbação aguda de asma e situações que exigem a realização de manobra de Valsava. Descrevemos e documentamos por imagens tomográficas a ocorrência de pneumomediastino após a realização de prova de função pulmonar em um paciente com pneumopatia intersticial induzida por bleomicina. Apesar de incomum, a associação entre provas de função pulmonar e síndromes de vazamento de ar tem sido relatada cada vez mais na literatura, e doenças pulmonares, como as pneumopatias intersticiais, contemplam alterações estruturais que facilitam a ocorrência da complicação.

Descritores: Enfisema mediastínico; Enfisema subcutâneo; Espirometria; Bleomicina.

Abstract

Spontaneous pneumomediastinum is an uncommon event, the clinical picture of which includes retrosternal chest pain, subcutaneous emphysema, dyspnea, and dysphonia. The pathophysiological mechanism involved is the emergence of a pressure gradient between the alveoli and surrounding structures, causing alveolar rupture with subsequent dissection of the peribronchovascular sheath and infiltration of the mediastinum and subcutaneous tissue with air. Known triggers include acute exacerbations of asthma and situations that require the Valsalva maneuver. We described and documented with HRCT scans the occurrence of pneumomediastinum after a patient with bleomycin-induced interstitial lung disease underwent pulmonary function testing. Although uncommon, the association between pulmonary function testing and air leak syndromes has been increasingly reported in the literature, and lung diseases, such as interstitial lung diseases, include structural changes that facilitate the occurrence of this complication.

Keywords: Mediastinal emphysema; Subcutaneous emphysema; Spirometry; Bleomycin.

Introdução

O pneumomediastino espontâneo é um evento incomum que acomete preferencialmente jovens do sexo masculino. É classificado como primário ou secundário de acordo com a ausência ou presença de doença pulmonar de base predispondo ao evento. O quadro clínico inclui dor pleurítica retroesternal (sintoma mais frequente), enfisema

subcutâneo, dispnéia, disfagia, disfonia, astenia e o clássico sinal de Hamman (crepitação síncrona com os batimentos cardíacos, audível no precórdio).^(1,2) Na maioria dos casos, é possível identificar um evento desencadeador, como a exacerbação aguda de asma. Outros desencadeantes conhecidos são aqueles relacionados à realização da manobra

* Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo e no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Mariana Sponholz Araujo. Rua Antônio Pietruza, 266, apto. 181, Portão, CEP 80610-320, Curitiba, PR, Brasil.

Tel. 55 11 98502-4275. E-mail: mari_sponholz@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 9/8/2012. Aprovado, após revisão, em 30/11/2012.

de Valsalva, como exercício físico extenuante, levantamento de peso, inalação de drogas ilícitas, tosse, esforço vigoroso de evacuação e trabalho de parto, além de vômitos, infecções respiratórias, aspiração de corpo estranho e barotrauma.⁽¹⁻⁵⁾

A evolução geralmente é benigna e autolimitada.^(1,2) O tratamento é de suporte, tendo por base o uso de analgésicos e o repouso, além de evitar manobras que aumentam a pressão transpulmonar, como, por exemplo, a manobra de Valsalva e a espirometria.⁽⁶⁾

Relato de caso

Paciente masculino de 50 anos, submetido à orquiectomia por aumento de volume testicular e elevação de alfa-fetoproteína. O diagnóstico anatomopatológico foi de carcinoma embrionário de testículo. No estadiamento, foram evidenciadas metástases pulmonares na TC de tórax. Foi iniciada quimioterapia com cisplatina, etoposídeo e bleomicina (dose acumulada ao final dos ciclos, 300 UI). Durante o tratamento, o paciente apresentou um episódio de neutropenia febril e fez uso de *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF, fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos) nessa ocasião.

Três meses após o início da quimioterapia, o paciente compareceu a consulta médica queixando-se de dispneia rapidamente progressiva,

apresentando hipoxemia ($SpO_2 = 87\%$) e com estertores crepitantes bibasais. A TCAR (Figura 1) evidenciou opacidades pulmonares reticulares difusas, relativamente simétricas, com distribuição periférica e, por vezes, peribroncovascular, com predominância nas regiões basais, associadas a um espessamento irregular dos septos interlobulares, além de alguns focos de consolidação e áreas de vidro fosco, distribuídos bilateralmente, predominando nas regiões subpleurais. Foi feita a hipótese diagnóstica de pneumopatia intersticial por bleomicina e foi iniciado o tratamento com corticosteroides. Foi realizada a prova de função pulmonar (PFP), que mostrou distúrbio ventilatório restritivo acentuado e redução acentuada na DLCO.

Dois dias após a realização da PFP, o paciente procurou o pronto-socorro por piora intensa da dispneia. Ao exame físico, encontrava-se taquicárdico (FC, 110 bpm), taquidispneico (FR, 28 ciclos/min) e hipoxêmico ($SpO_2 = 75\%$), com presença de enfisema subcutâneo em região cervical direita e ausculta pulmonar com murmúrio vesicular reduzido em terços inferiores e estertores crepitantes bibasais. Os exames laboratoriais mostraram leucocitose ($17.040 \text{ células/mm}^3$) com desvio até mielócitos, plaquetopenia, elevação de escórias nitrogenadas e aumento de proteína C reativa ($43,9 \text{ mg/dL}$).

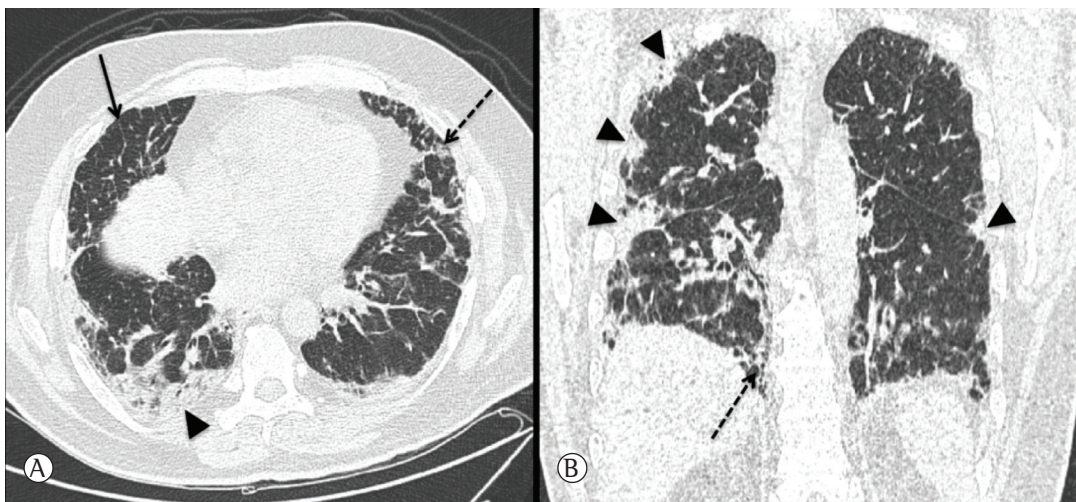


Figura 1 - Em A, imagem axial de TCAR demonstrando opacidades reticulares (seta descontinua), associadas a espessamento irregular dos septos interlobulares (seta contínua), além de alguns focos de consolidação e áreas de vidro fosco (cabeça de seta), distribuídas bilateralmente, predominando nas regiões subpleurais. Em B, imagem coronal de TCAR demonstrando a distribuição dessas alterações ao longo do eixo longitudinal de ambos os pulmões, com leve predomínio nas bases.

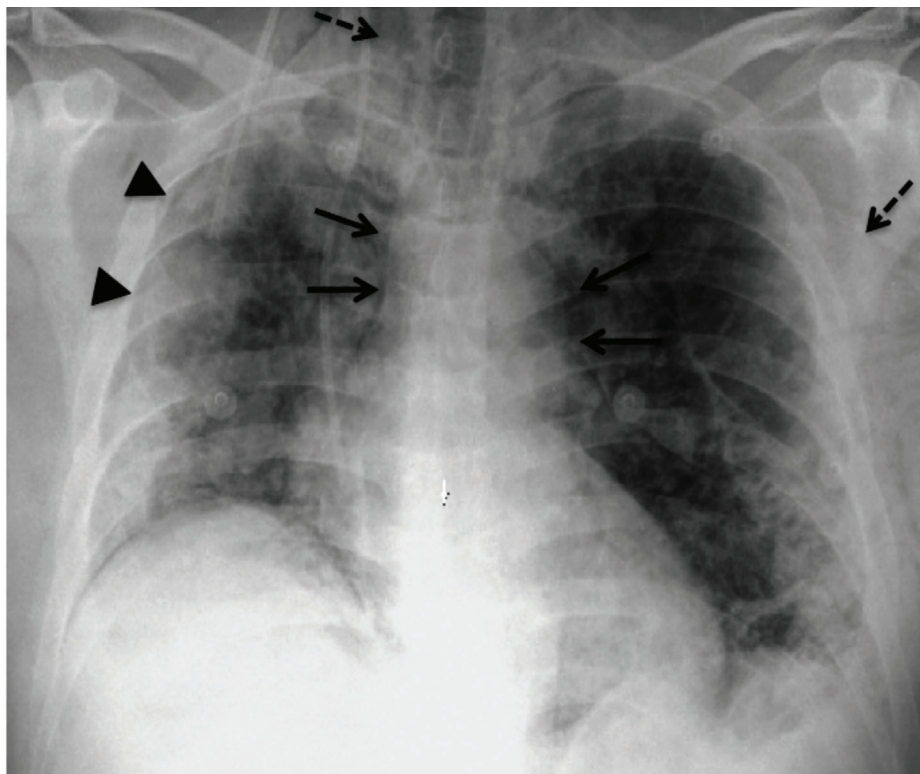


Figura 2 – Radiografia de tórax (frente) demonstrando faixa com densidade de ar contornando o mediastino (setas), configurando pneumomediastino, que se estende para a região cervical e para a parede torácica, dissecando as fibras musculares peitorais (setas descontínuas). Notar o extenso acometimento pulmonar por áreas de consolidação e opacidades reticulares, distribuídas na periferia pulmonar, especialmente à direita, onde também se delimita um pequeno pneumotórax (cabeças de seta).

A radiografia de tórax (Figura 2) permitiu a visualização de pneumomediastino e enfisema subcutâneo, com pequeno pneumotórax e aumento de opacidades em vidro fosco. As mesmas alterações foram observadas à TCAR (Figura 3), que evidenciou grande extensão de pneumomediastino e enfisema subcutâneo, bem como um aumento significativo das opacidades reticulares e áreas de vidro fosco, comparativamente ao exame inicial. Foi instituído um tratamento contemplando uma etiologia infecciosa (piperacilina/tazobactam) e progressão de doença intersticial (metilprednisolona, 1 mg/kg). O paciente continuou apresentando febre a despeito do escalonamento da terapia antibiótica (foram acrescentados vancomicina e sulfametoxazol/trimetoprima) e evoluiu com insuficiência respiratória, sendo submetido a intubação orotraqueal, ventilação mecânica e drenagem torácica. Houve piora da insuficiência renal aguda e a diálise não foi tolerada. O paciente evoluiu a óbito por choque séptico sete dias após a admissão.

Discussão

O mecanismo fisiopatológico implicado na gênese do pneumomediastino é o surgimento de uma diferença de pressão entre os alvéolos e estruturas adjacentes que, ao atingir um nível crítico, ocasiona ruptura alveolar, com extravasamento de ar para o interstício, ocasionando enfisema intersticial. O ar diseca o feixe broncovascular (Figuras 3A e 3B) e, como a pressão no mediastino é sempre menor do que no parênquima pulmonar, o ar tende a se mover na direção do hilo e se espalhar pelo mediastino (Figura 3C). Devido à contiguidade entre as fáscias, o ar pode atingir o tecido celular subcutâneo (Figuras 3A e 3D) e o peritônio. Quando a pressão mediastinal se eleva abruptamente e a decompressão por vias alternativas não é suficiente para aliviar a pressão, pode haver ruptura da pleura mediastinal e o surgimento de pneumotórax (Figura 3D).⁽²⁾

Recentemente, foi publicada no *Jornal Brasileiro de Pneumologia* uma carta ao editor⁽⁷⁾ descrevendo um caso de pneumomediastino espontâneo e



Figura 3 - Em A, reformatação sagital oblíqua de TCAR, que demonstra ar dissecando o interstício pulmonar ao longo da veia pulmonar inferior direita (seta), até atingir o mediastino. Em B, reformatação coronal curva de TCAR mostrando o trajeto ascendente do ar ao redor da veia pulmonar inferior direita (seta), continuando-se com o pneumomediastino (cabeças de seta). Notar a continuidade do pneumomediastino com o enfisema cervical (setas descontinuas). Em C, reformatação coronal curva de TCAR demonstrando a grande quantidade de ar que disseca os planos gordurosos mediastinais e pneumomediastino (cabeças de seta). Em D, imagem axial de TCAR demonstrando o pneumomediastino (cabeças de seta) associado ao enfisema da parede torácica (asterisco, também observado em A). Notar também um pequeno pneumotórax à direita (seta) e as opacidades pulmonares reticulares e áreas de vidro fosco (seta descontinua).

mostrando, entre outros achados, o raríssimo pneumorrague; porém, naquele caso, a imagem de dissecção do feixe broncovascular não foi caracterizada. Em um relato de pneumomediastino em um paciente receptor de transplante de medula óssea, foi observada uma imagem tomográfica semelhante à do presente caso; porém, de menor magnitude e sem a presença de pneumotórax.⁽⁸⁾

A descrição dessa cadeia de eventos foi feita por Macklin & Macklin na década de 40.⁽³⁾ Os autores demonstraram que a maioria das síndromes de vazamento de ar não era resultante da ruptura de bolhas subpleurais, mas decorrente de ruptura alveolar. Além disso, apresentaram o conceito de que não é necessária a presença de pressão positiva dentro dos alvéolos para

a ocorrência da ruptura. O fundamental é a diferença de pressão entre o alvéolo e a bainha perivascular do septo adjacente. Uma pressão muito negativa no espaço intersticial poderia, portanto, levar a rotura alveolar mesmo sem a ocorrência de pressões positivas extremas no alvéolo. Dessa maneira, esforços inspiratórios intensos, atelectasias adjacentes e baixa pressão intravascular poderiam estar implicados no surgimento dessas síndromes.⁽³⁾

Existem descrições de pneumomediastino relacionado a PFP.^(4,9-11) Em 1973, o primeiro relato dessa natureza descreveu o caso de um estudante de medicina de 23 anos, previamente hígido, que evoluiu com extenso pneumomediastino e enfisema subcutâneo após realizar uma PFP.⁽⁴⁾

Em uma espirometria, o paciente é instruído a realizar uma inspiração máxima até a capacidade pulmonar total, prender a respiração e expirar vigorosamente.⁽¹⁰⁾ No momento em que o indivíduo inspira, ocorre uma redução da pressão intratorácica, aumento do volume de ar nos alvéolos e aumento do retorno venoso, com conseqüente aumento do diâmetro das veias pulmonares. Por isso, não ocorre diferença de pressão no espaço intersticial, já que todos os compartimentos se alongam e aumentam de diâmetro de maneira simétrica. No entanto, quando o indivíduo “prende a respiração”, há estase venosa, com conseqüente redução do enchimento venoso pulmonar e redução do lúmen dos vasos, possibilitando o surgimento da diferença de pressão necessária à ruptura alveolar.⁽³⁾

Relatos que se seguiram notaram o pneumomediastino como uma complicação da PFP associada a doenças pulmonares subjacentes extremamente diversas, como, por exemplo, doenças reumatológicas com acometimento intersticial pulmonar.⁽¹¹⁾ Nessas situações, somam-se as já citadas alterações de pressão induzidas na realização do exame, a existência de inflamação combinada com aumento do recolhimento elástico da fibrose e o colapso de áreas adjacentes que tornam o pulmão vulnerável a hiperdistensão segmentar e ao surgimento de gradiente de pressão.⁽³⁾ Esse é o mecanismo que acreditamos aplicar-se também no presente caso.

Ao relatar o caso de um estudante saudável que desenvolveu pneumomediastino após o uso de maconha, um grupo de autores entendeu que o mesmo foi causado pelo fato de o jovem ter realizado diversas manobras do tipo Valsalva (prendendo a

respiração após inspiração máxima contra a glote parcial ou totalmente fechada) com o intuito de prolongar o efeito da droga.⁽¹²⁾ A manobra de Valsalva é um fator clássico relacionado às síndromes de vazamento de ar por gerar um aumento de pressão intrapulmonar.^(3,4,12) Por esse motivo, o trabalho de parto e esforços de evacuação vigorosos estão associados a relatos de pneumomediastino.⁽³⁾

Conforme já anteriormente citado, o pneumomediastino costuma ter uma evolução benigna e autolimitada. Entretanto, devemos olhar com cautela essa aparente benignidade, já que, em pacientes com doenças pulmonares subjacentes, a existência de síndromes de vazamento de ar está associada a maior gravidade. Sabemos que essa síndrome pode associar-se a disseminação de infecções e liberação de mediadores inflamatórios. Além disso, pode resultar na temida síndrome *airblock* (condição em que a presença de ar no interstício e no mediastino não encontra uma rota de saída, culminando na geração de grandes pressões sobre o mediastino, que interfere na circulação por compressão dos vasos e do coração e impede a insuflação e desinsuflação pulmonar).⁽²⁾

No presente caso, é possível que o pneumomediastino tenha atuado como um fator contribuinte para o desfecho fatal por facilitar a disseminação da infecção e a perpetuação de inflamação; porém, sem atuar como o determinante do óbito, sendo esse relacionado à intersticiopatia e ao grave processo infeccioso sobreposto. Vale ainda ressaltar que, no presente caso, não existia a indicação de tratamento específico para o pneumomediastino como, por exemplo, mediastinotomia. Esse tipo de procedimento só seria benéfico nos raros casos de pneumomediastino hipertensivo.⁽¹³⁾

Como as PFP são frequentemente realizadas em portadores de doença respiratória aguda e crônica, sua associação com síndromes de vazamento de ar deve ser estudada e relatada.

A principal forma de toxicidade pulmonar associada à bleomicina é a fibrose pulmonar progressiva subaguda. Outras lesões menos comuns são a pneumonia em organização, a pneumonia de hipersensibilidade e a síndrome da dor torácica aguda. Ocorre mais frequentemente em idosos, com maior dose acumulada da medicação, insuficiência renal, uso de oxigênio (principalmente quando em altas frações), associação de outros quimioterápicos, como cisplatina e gemcitabina, radioterapia torácica

e uso de G-CSF.⁽¹⁴⁾ A pneumopatia intersticial induzida por bleomicina é entendida na literatura atual como um fator causal para a ocorrência de pneumomediastino baseado em dois estudos que relataram três casos nos quais essa associação ocorreu.^(15,16) Curiosamente, em pelo menos dois desses casos, a PFP foi realizada previamente ao surgimento do pneumomediastino; porém, os autores não inferiramnexo causal entre a PFP e a ocorrência da complicação.⁽¹⁶⁾ Evidentemente que a pneumopatia intersticial contempla fatores já mencionados, como inflamação local e colapso alveolar, que facilitam o surgimento de pneumomediastino. Nessas condições, pode ocorrer hiperinsuflação de áreas adjacentes, aumento do recolhimento elástico e redução da complacência pulmonar, predispondo ao surgimento de gradiente de pressão aumentado, mas nos parece pertinente investigar qual papel a PFP pode ter desempenhado também naqueles relatos.

No presente caso, devido à forte correlação temporal entre a realização da PFP e a ocorrência do pneumomediastino, além do racional fisiopatológico, consideramos que o “gatilho” para a ocorrência do vazamento de ar foi a realização do exame, embora seja inegável a predisposição para o evento gerada pela presença de pneumopatia intersticial induzida por bleomicina.

O presente relato e a revisão de casos na literatura sugerem a necessidade de cautela e orientação adequada de pacientes com pneumopatia intersticial induzida por bleomicina que realizam manobras de PFP.

Referências

- Abolnik I, Lossos IS, Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum. A report of 25 cases. *Chest*. 1991;100(1):93-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.100.1.93> PMID:1824034
- Iyer VN, Joshi AY, Ryu JH. Spontaneous pneumomediastinum: analysis of 62 consecutive adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(5):417-21. PMID:19411438 PMID:2676124
- Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of lungs and mediastinum as important occult complications in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine*. 1944;23:281-358. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-194412000-00001>
- Varkey B, Kory RC. Mediastinal and subcutaneous emphysema following pulmonary function tests. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108(6):1393-6. PMID:4751724
- Campillo-Soto A, Coll-Salinas A, Soria-Aledo V, Blanco-Barrio A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas M, et al. Spontaneous pneumomediastinum: descriptive study of our experience with 36 cases [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(9):528-31. <http://dx.doi.org/10.1157/13078656> PMID:16194517
- Macia I, Moya J, Ramos R, Morera R, Escobar I, Saumench J, et al. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(6):1110-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.03.008> PMID:17420139
- Alves GR, Silva RV, Corrêa JR, Colpo CM, Cezimbra HM, Haygert CJ. Spontaneous pneumomediastinum (Hamman's syndrome). *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):404-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300018> PMID:22782613
- Dias OM, Cavalcanti Coelho DL, de Carvalho CR. Interstitial emphysema leading to pneumomediastinum in a bone marrow transplant patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(3):e4. doi: 10.1164/rccm.201203-0385IM..
- Manço JC, Terra-Filho J, Silva GA. Pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema following the measurement of maximal expiratory pressure in a normal subject. *Chest*. 1990;98(6):1530-2. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.98.6.1530> PMID:2245704
- Krasnick J. Pneumomediastinum following spirometry. *Chest*. 2001;120(3):1043. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.3.1043> PMID:11555557
- Jun JB, Song SY. The development of pneumomediastinum after pulmonary function testing in a patient with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2007;27(11):1097-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-007-0369-7> PMID:17562046
- Miller WE, Spiekerman RE, Hepper NG. Pneumomediastinum resulting from performing Valsalva maneuvers during marijuana smoking. *Chest*. 1972;62(2):233-4. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.62.2.233> PMID:5050235
- Herlan DB, Landreneau RJ, Ferson PF. Massive spontaneous subcutaneous emphysema. Acute management with infraclavicular “blow holes”. *Chest*. 1992;102(2):503-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.102.2.503> PMID:1340766
- Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 1990;11(1):1-20. PMID:1691067
- White DA, Stover DE. Severe bleomycin-induced pneumonitis. Clinical features and response to corticosteroids. *Chest*. 1984;86(5):723-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.86.5.723> PMID:6207992
- Sikdar T, MacVicar D, Husband JE. Pneumomediastinum complicating bleomycin related lung damage. *Br J Radiol*. 1998;71(851):1202-4. PMID:10434917

Sobre os Autores

Mariana Sponholz Araujo

Médica Pneumologista. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Frederico Leon Arrabal Fernandes

Médico Responsável. Laboratório de Função Pulmonar, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo; e Médico Assistente. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo e, São Paulo (SP) Brasil.

Fernando Uliana Kay

Médico Radiologista. Departamento de Imagem, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Professor Associado Livre-Docente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.