

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

M. H. Reyes Cotes¹, I. Caselles González¹, E. Solana Martínez², O. Meca Birlanga³, Chunshao Hu Y⁴, F.O. Reyes Cotes⁵.

¹Hospital Comarcal del Noroeste, Caravaca de la Cruz, Murcia.

²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

³Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

⁴Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, Murcia.

⁵Centro de Salud Barcarrota, Badajoz

Resumen: la proteinosis alveolar pulmonar es una enfermedad rara que se produce por un acúmulo anormal de lipoproteínas a nivel alveolar, siendo la broncoscopia una herramienta importante para su diagnóstico y tratamiento. Se presenta el caso de una mujer de 44 años, fumadora, con tos escasamente productiva blanquecina y disnea de tres meses de evolución, tratada de forma previa con antibioterapia por sospecha de neumonía adquirida en la comunidad, con escasa mejoría. La tomografía torácica mostró un patrón intersticial bilateral, compuesto por zonas en vidrio deslustrado, áreas geográficas y crazy paving. A nivel analítico, se observaron niveles aumentados de LDH e IgE junto a hipoxemia moderada, siendo la serología de VIH negativa. Las muestras de la broncoscopia fueron positivas para tinciones con ácido peryódico de Schiff, hallazgo compatible con el diagnóstico de proteinosis alveolar pulmonar. La paciente fue tratada con lavado broncoalveolar total, con buena respuesta y sin presentar recaídas hasta la fecha.

Palabras clave: Proteinosis alveolar pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial difusa, enfermedades raras.

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS. CLINICAL NOTE.

Abstract: Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disease caused by an abnormal accumulation of lipoproteins at the alveolar level in which bronchoscopy is an important tool for diagnosis and treatment. We present the case of a 44-year-old woman, smoker, with a slightly productive cough producing milky sputum and dyspnea progressing over three months, previously treated with antibiotics for suspected community-acquired pneumonia with little improvement. The thoracic CT showed a bilateral interstitial pattern composed of areas of ground glass opacity, geographic areas and crazy paving. At the analytical level, increased levels of LDH and IgE along with moderate hypoxemia were observed, with negative HIV serology. Bronchoscopy samples were positive for Periodic Acid-Schiff staining, a finding compatible with the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis. The patient was treated with a full bronchoalveolar lavage with a good response and she has not suffered a relapse to date.

Keywords: pulmonary alveolar proteinosis, diffuse interstitial lung disease, rare diseases.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 44 años, con los siguientes antecedentes: tabaquismo activo de 20 cigarrillos al día, trabajadora en zona envasadora de una fábrica de conservas y en contacto con 15 periquitos en domicilio, sin otros antecedentes relevantes. La paciente consulta por presentar desde los 3 meses previos tos escasamente productiva de color blanquecino y disnea progresiva. Fue diagnosticada de neumonía adquirida en la comunidad bilateral, ante la presencia de infiltrados

bilaterales en la radiografía (Rx) de tórax, por lo que requirió hospitalización con una estancia de 4 días, siendo tratada con ceftriaxona, levofloxacino, prednisona 30 mg al día y broncodilatadores. Tras la mejoría clínica parcial, fue dada de alta. 24 horas tras el alta hospitalaria, su médico de atención primaria (MAP) la remite nuevamente al hospital por SpO₂ basal de 91% y persistencia de disnea de moderados esfuerzos. A la exploración física se encontraba afebril y normotensa, con una SpO₂ 91% aire ambiente, frecuencia cardíaca de 110 lpm y

Recibido: 27.07.2019. Aceptado: 16.10.2019

M. H. Reyes Cotes
doctormiguelreyes@gmail.com

con auscultación patológica destacando la presencia de crepitantes finos dispersos de predominio bibasal. Las pruebas complementarias mostraron un hemograma dentro de la normalidad con eosinófilos del 3% (330/mm³) La deshidrogenasa láctica (LDH) estaba aumentada (508 mg/dl), así como la inmunoglobulina (Ig) E total (158 UI) y la proteína c reactiva (PCR = 4) La gasometría arterial (FiO₂ 21%) mostró una hipoxemia moderada pura (PaO₂ 58mmHg) y un gradiente alveolo-arterial (AaDpO₂) elevado (48,5mmHg) El resto de pruebas en sangre, orina y esputo fueron normales, incluyendo bioquímica con transaminasas, coagulación, proteinograma, enzima convertidora de angiotensina (ECA), Ig G frente a palomas y aspergillus, serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus hepáticos, serología para bacterias respiratorias atípicas (mycoplasma, legionella, chlamydofila pneumoniae y coxiella burnetti) test de gripe A y B, anticuerpos antinucleares (ANA), de doble cadena (anti-DNA), antimitocondriales (ac-antimit) y anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) La Rx torácica mostró un patrón intersticial bilateral persistente, por lo que la paciente reingresó, ampliándose el estudio.

Se realizó una tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax (TCAR) visualizando una extensa afectación en vidrio deslustrado bilateral, con áreas geográficas y en *crazy paving* (imagen 1 a-d) La espirometría forzada, la prueba de difusión de CO y los volúmenes pulmonares por helio mostraron una alteración restrictiva leve con descenso de la difusión de CO. En el test de la marcha se objetivó desaturación y una distancia recorrida inferior a la esperable por edad. (Tabla 1)

En el examen con broncoscopia se observaron abundantes secreciones mucosas blanquecinas en ambos árboles bronquiales (imagen 2.a) Se realizó broncoaspirado y lavado broncoalveolar de línula (LBA L) con instilación de 160 cc de suero fisiológico, recuperando 89cc de aspecto lechoso. Se practicó también biopsia transbronquial en lóbulo inferior izquierdo (LII) Se remitieron muestras para microbiología, citología y anatomía patológica. El estudio microbiológico resultó negativo. En cuanto a las muestras anatomopatológicas, estas presentaron tinciones positivas para ácido peryódico de Schiff (PAS) (imagen 2.b) Ante los hallazgos clínicos y anatomopatológicos, la paciente fue diagnosticada de proteinosis alveolar pulmonar (PAP) y se derivó de forma ambulatoria al Hospital La Fe de Valencia para valorar tratamiento con técnica de lavado broncoalveolar total (LBAT) Finalmente, se decidió

realizar dicho tratamiento de forma programada en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

Para ello, se procedió a intubar a la paciente mediante tubo orotraqueal tipo doble luz, instilando suero fisiológico a nivel de cada bronquio lobar y segmentario de forma secuencial controlada, con posterior recuperación mediante aspiración, percusión asistida y cambios posturales. El procedimiento se realizó en ambos pulmones, sin producirse complicaciones durante el mismo y pudiendo ser extubada la paciente sin incidencias. Tras el alta hospitalaria, fue revalorada en nuestra consulta de forma ambulatoria, objetivándose mejoría, tanto de las PFR (tabla 1) como a nivel radiológico (imagen 2.c) y clínico.

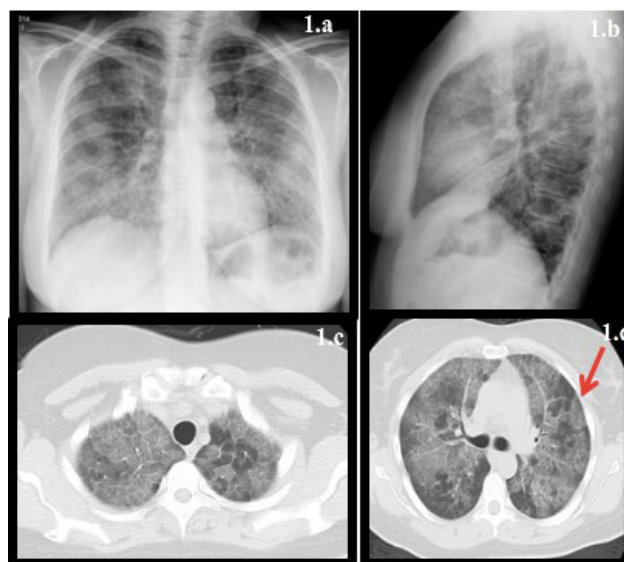


Imagen 1. Estudios radiológicos: radiografía de tórax postero-anterior (1.a) y Lateral (1.b): en las proyecciones radiológicas se observan infiltrados reticulares bilaterales de predominio bibasal, con gradiente caudo-craneal. El índice cardiotorácico es normal (a) y los senos costofrénicos libres (a, b).

En latomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax (1.c y d): el corte axial torácico, en ventana pulmonar, campos superiores (1.c): se observa extensa afectación bilateral en vidrio deslustrado, de aspecto parcheado, con engrosamiento de los septos interlobulillares y en campos medios e inferiores (1.d) se observa patrón en vidrio deslustrado, bilateral, con zonas de distribución geográfica, delimitadas, engrosamiento liso del intersticio interlobulillar alternándose también con áreas bien ventiladas (flecha).

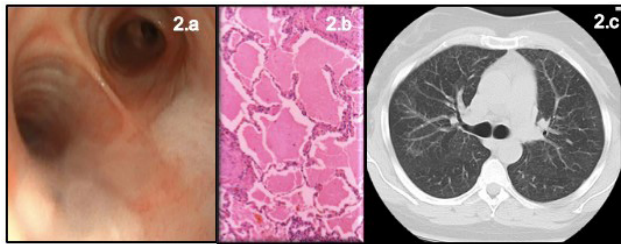


Imagen 2. Pruebas diagnósticas y control tras tratamiento:
 2.a Broncoscopia: se observa a nivel de tráquea, secreciones blanquecinas a nivel de pared posterior que proceden de ambos bronquios principales.
 2b. Biopsia de muestra transbronquial LII por broncoscopia: tinción ácido peryodico de Schiff (PAS) positivo en el espacio alveolar. Azul alcian negativo. Macrófagos alargados “foamy appearing”. Similar en BAS y LBA.
 2c TC de tórax postLBA total. Se observa resolución total de vidrio deslustrado izquierdo y subtotal a nivel derecho, quedando dos pequeñas zonas de vidrio deslustrado a nivel campo lateral medio.

PFR	Pre- LBA total	Post- LBA total
Espirometría forzada		
FVC	2220 ml (76%)	2220 ml (76%)
FEV1	1890 ml (76%)	1910 ml (77%)
Cociente	85	86
Volúmen y difusión CO		
TLC-He	2640 ml (58%)	3440 ml (75%)
DLCO (mmol/min/kPa)	3.8 (48%)	4.89 (62%)
KCO	71%	82%
Test de marcha de 6 min		
SpO2	93% (i)-84% (f)	97%(i)-96%(f)
FC lpm	103 (i)- 114 (f)	90 (i) - 113 (f)
TA mmhg	140/90 (i)- 146/90 (f)	127/82 (i)- 139/91 (f)
Distancia (metros)	378	432
Teórico 432-571.		

Tabla 1. Pruebas de función respiratoria (PFR) pre y post lavado broncoalveolar total (LBAT). Se observa mejoría significativa en cifras de la capacidad pulmonar total (TLC), test de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y test de marcha de 6 minutos. (i)= inicio; (f)= fin.

DISCUSIÓN

La PAP era llamada antiguamente síndrome de Rosen Castleman Liebow, en honor a los autores de la publicación de una serie de 27 casos que en 1958 describían infiltrados pulmonares y material PAS positivo en las muestras respiratorias¹. La PAP se define como la acumulación de lipoproteínas dentro de los alveolos, secundaria a alteraciones a nivel de los macrófagos alveolares, que se

muestran incapaces de catabolizar el surfactante pulmonar. Los macrófagos alveolares requieren del factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófagos (GM-CSF) para realizar esta función. El desarrollo de anticuerpos antiGM-CSF, puede causar la PAP primaria, siendo esta la causa más frecuente de la enfermedad^{2,3}. La PAP tiene una incidencia estimada de 1 caso por cada 3 millones de habitantes y una prevalencia de 3,7 casos por millón, por lo que se considera una enfermedad rara. La edad media de diagnóstico es de 39 años. El tiempo de diagnóstico suele oscilar entre 7 y 11 meses. Es más frecuente en hombres, con una relación frente a mujeres de 2,6:1. También suele producirse con más frecuencia en fumadores (70% de los casos)^{4,6}. Se subclasifica en tres tipos⁷:

PAP primaria: es la forma más frecuente, ya que supone el 90% de todos los casos. A su vez se clasifica según la alteración autoinmune subyacente del GM-CSF, pudiendo verse afectados los genes que codifican al receptor del GM-CSF en su cadena alfa (CSF2RA) y/o beta (CSF2RB) o bien ser secundaria a mutación del GM-CSF.

PAP secundaria: asociada a enfermedades hematológicas (síndromes mielodisplásicos, gammapatía monoclonal, leucemias, linfomas), enfermedades neoplásicas no hematológicas, inmunodeficiencias, síndromes inflamatorios crónicos, infecciones por pneumocystis jirovecci y tuberculosis.

Desordenes (congénitos) del metabolismo de proteínas surfactantes (SP): déficit de SP-B, mutación de SP-C y mutación del ATP-Blinding Cassette transportador de A3 (ABCA3)⁸.

La enfermedad suele presentarse con disnea y tos seca, asociando ocasionalmente expectoración (4%) En un tercio de los casos los pacientes están asintomáticos⁷. Además, puede asociar poliglobulia, hipergammaglobulinemia, elevación de LDH, elevación de marcadores tumorales (CEA, CA 19,9), así como presencia de anticuerpos séricos anti GM-CSF, tanto en suero como en el LBA en el caso de la PAP primaria⁷. La determinación sérica de estos anticuerpos tiene una sensibilidad y especificidad muy alta para el diagnóstico (100% y 98% respectivamente)³ Su determinación se puede realizar mediante ELISA o mediante aglutinación de látex⁹, si bien se trata de un estudio disponible únicamente en determinados centros de referencia. En nuestro caso, no pudo realizarse dicha determinación.

Las manifestaciones radiológicas más frecuentes¹⁰ son la aparición de áreas geográficas

(67%), vidrio deslustrado difuso (25%), *crazy paving* (19%) y derrame pleural (3%) El tratamiento de primera línea de la PAP es el LBAT, siempre y cuando no existan contraindicaciones y se cumplan los siguientes criterios:

Diagnóstico citológico o anatomopatológico definitivo y uno de los siguientes^{7,11,12}:

PaO₂ menor de 65mmHg (con síntomas) o menor 60 mmHg (asintomático)

Gradiente alveolo-arterial de oxígeno mayor de 40mmHg.

Fracción desviación medida (shunt) mayor de 10%.

Disnea grave e hipoxemia en reposo o al ejercicio.

Los pacientes afectados de PAP tienen una supervivencia a los 5 años del 94% tras el LBA, frente al 85% sin tratamiento. La recurrencia tras el LBA total ronda el 30%⁵. Como segunda línea de tratamiento se dispone de terapia con GM-CSF subcutánea, habiendo demostrado mejoría en un 50% de los casos. Las reacciones adversas asociadas rondan el 80% (síntomas pseudo gripales, dolor o reacción local, cefalea, diarrea, otros), mientras que la probabilidad de recurrencia tras el tratamiento se estima en un 44%^{13,14}. La GM-CSF puede administrarse también por vía inhalada, asociando elevado porcentaje de respuesta (80%) y escasa recurrencia (15%)¹⁵. En cuanto al uso de corticoesteroides, estos no están indicados, ya que incrementan la mortalidad y alteran tanto el metabolismo del surfactante como la respuesta inmune. En los primeros casos publicados, tratados con corticoides, se observó un aumento de la incidencia de infecciones por nocardia, criptococo, mucor y por *P. Jirovecii*¹².

Otro fármaco empleado para disminuir los niveles de anti GM-CSF ha sido el rituximab, utilizado tras recaídas o mala respuesta tras el LBA total y GM-CSF¹². También se ha postulado el empleo de la plasmaféresis para eliminar los anticuerpos circulantes. El trasplante pulmonar se contempla en casos graves refractarios a otros tratamientos (LBAT). Hasta la fecha hay constancia de 12 casos de trasplante pulmonar, realizados entre 1990 y 2002 (6,3% del total) La recurrencia de la enfermedad en el pulmón trasplantado se desconoce, si bien se han descritos casos hasta 3 años post trasplante. Continúa en fase de investigación en roedores el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, así como el trasplante pulmonar de macrófagos alveolares, con resultados esperanzadores¹².

En conclusión, en el caso de nuestra paciente la proteinosis alveolar pulmonar se manifestó con un patrón radiológico combinado de vidrio deslustrado, áreas geográficas y *crazy paving*, alcanzándose el diagnóstico mediante tinción de las muestras del BAL y la biopsia transbronquial realizándose el tratamiento mediante BAL completo bilateral.

Sin duda, a día de hoy la broncoscopia continúa siendo una herramienta fundamental para el diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades intersticiales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. N Engl J Med. 1958; 258 (23): 1123-42.
2. Trapnell BC, Whittsett JA, Nakata K. Pulmonary Alveolar Proteinosis. N Engl J Med. 2003; 349 (26): 2527-39.
3. Tabaj G, Enghelmayer JI, Ernst G et al. Proteinosis alveolar pulmonar: una puesta al día. RAMR. 2014; 3: 282-8.
4. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177 (7): 752-62.
5. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary Alveolar Proteinosis: Progress in the First 44 Years. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166 (2): 215-35.
6. Campo I, Mariani F, Rodi G et al. Assessment and management of pulmonary alveolar proteinosis in a reference center. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8 (1): 40.
7. Murray JF, Mason RJ, editores. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 5. ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. 1516-50.
8. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. Am J Respir Crit Care Med. 1 2007; 176 (11): 1120-8.

9. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y et al. Blood testing in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis – Authors' reply. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (11): e55.
10. Xu Z, Jing J, Wang H et al. Pulmonary alveolar proteinosis in China: A systematic review of 241 cases. *Respirology.* 2009; 14 (5): 761-6.
11. Zhou X, Lu G, Yu Z et al. Long-term follow-up of whole lung lavage in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Exp Ther Med.* 2014; 8 (3): 763-8.
12. Rodríguez Portal JA. Tratamiento de la proteinosis alveolar primaria del adulto. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51 (7): 344-9.
13. Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2002; 105 (3): 342-50.
14. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2006; 130 (1): 227-37.
15. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 (12): 1345-54.