

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR SECUNDARIA A SIROLIMUS TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

N. Castelo Branco Carvajal¹, D. Echavarría Kashmiri¹, C. López Ramírez¹, J. A. Rodríguez Portal¹, A. López Bauzá¹.

¹Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Premio Caso Clínico 52º Congreso Neumosur 2026

RESUMEN

La proteinosis alveolar pulmonar secundaria a sirolimus es una entidad rara, con muy pocos casos descritos. Se presenta el caso de una mujer de 62 años con antecedente de leucemia aguda monocítica tratada con trasplante alogénico y profilaxis prolongada de EICH con sirolimus. En el seguimiento se objetivó descenso de la DLCO y disnea de esfuerzo, con TCAR que mostraba patrón en crazy paving. El lavado broncoalveolar evidenció material proteináceo PAS positivo y los anticuerpos anti-GM-CSF fueron negativos, confirmándose proteinosis alveolar pulmonar secundaria. Se suspendió sirolimus con recuperación clínica y funcional significativa, sin necesidad de un lavado pulmonar total. Este caso demuestra la importancia de considerar la proteinosis alveolar pulmonar como causa infrecuente de neumopatía intersticial en pacientes en tratamiento prolongado con inhibidores de mTOR tras trasplante hematopoyético y el papel fundamental de las pruebas de función pulmonar, de imagen y del lavado broncoalveolar para el diagnóstico.

Palabras clave: Proteinosis alveolar pulmonar, Sirolimus, Trasplante de progenitores hematopoyéticos, Lavado broncoalveolar.

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS SECONDARY TO SIROLIMUS FOLLOWING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION

ABSTRACT

secondary pulmonary alveolar proteinosis (PAP) due to sirolimus is a rare entity, with only a few cases reported in the literature. We report the case of a 62-year-old woman with a history of acute monocytic leukemia who underwent allogeneic stem cell transplantation and received prolonged GVHD prophylaxis with sirolimus. During follow-up, she developed a reduced DLCO and exertional dyspnea. High-resolution CT revealed a classic crazy-paving pattern. Bronchoalveolar lavage demonstrated PAS-positive proteinaceous material, and anti-GM-CSF antibodies were negative, confirming the diagnosis of secondary PAP. Discontinuation of sirolimus led to marked clinical and functional improvement, obviating the need for whole lung lavage. This case underscores the need to consider PAP as a potential cause of interstitial lung disease in patients on prolonged mTOR inhibitor therapy after hematopoietic stem cell transplantation, and emphasizes the crucial role of pulmonary function tests, imaging, and bronchoalveolar lavage in establishing the diagnosis.

Keywords: Subcutaneous emphysema, Pneumomediastinum, Dental procedure, Odontologic complications.

INTRODUCCIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad rara caracterizada por la acumulación de material lipoproteináceo alveolar, secundario a una disfunción de los macrófagos y de la vía del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)¹. Se describen tres formas principales: autoinmune, que representa el 90 – 95% de los casos; congénita y secundaria^{1,2}. La PAP secundaria se ha descrito en relación con neoplasias hematológicas, exposiciones ambientales y uso de fármacos^{3, 4}. El número de casos comunicados de PAP secundaria a sirolimus (rapamicina) es limitado⁵⁻¹¹. Presentamos el caso de una paciente con PAP secundaria a sirolimus en el contexto de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

CASO CLÍNICO.

Mujer de 62 años, exfumadora, diagnosticada en 2017 de leucemia aguda. Tras alcanzar remisión completa en 2018, recibió trasplante alogénico de

progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH). Como profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH) inician tacrolimus y sirolimus, manteniendo sirolimus a dosis de 1 – 2 mg/día. A los 4 años durante el seguimiento presenta una alteración aislada de la difusión pulmonar (DLCO 55%), se solicitó tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) evidenciándose mínimo vidrio deslustrado incipiente decidiéndose seguimiento. En abril de 2024 refería disnea (mMRC2). Al examen físico Sat 88% sin aportes. Las pruebas de función respiratoria mostraron una caída de la FVC al 68% del valor teórico y se evidenció hipoxemia leve (PaO₂ 74 mmHg), Un nuevo TCAR (Octubre 2024) (**Fig. 1. A-B**) mostraba un patrón en empedrado ("crazy-paving") con áreas de vidrio deslustrado de predominio en lóbulos superiores. Ante la sospecha clínico-radiológica, se realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y determinación de anticuerpos anti-GM-CSF. El líquido recuperado presentaba un aspecto macroscópico lechoso (**Fig. 2.A**), el estudio citológico reveló material proteináceo PAS positivo (**Fig 2.B**), los anticuerpos anti-GM-CSF fueron negativos, confirmándose una PAP secundaria, inducida por sirolimus. Se suspendió sirolimus en diciembre de

Recibido: 03.02.2026 Aceptado: 02.07.2026

Dr. Nuno Castelo Branco Carvajal
nuno.cbc@gmail.com

2024. En la revisión de junio de 2025 franca mejoría clínica, sin disnea. Funcionalmente recuperación de la FVC a valores normales, persistiendo una hipoxemia leve, en el contexto de mejoría global del cuadro respiratorio y sin haber sido necesario lavado pulmonar, dado la estabilidad clínica de la paciente. Se realizó TCAR de control en diciembre de 2025 (**Fig. 1. C-D**) evidenciando franca mejoría, con un sutil vidrio deslustrado en lóbulos superiores, en vías de resolución, sin otros hallazgos.

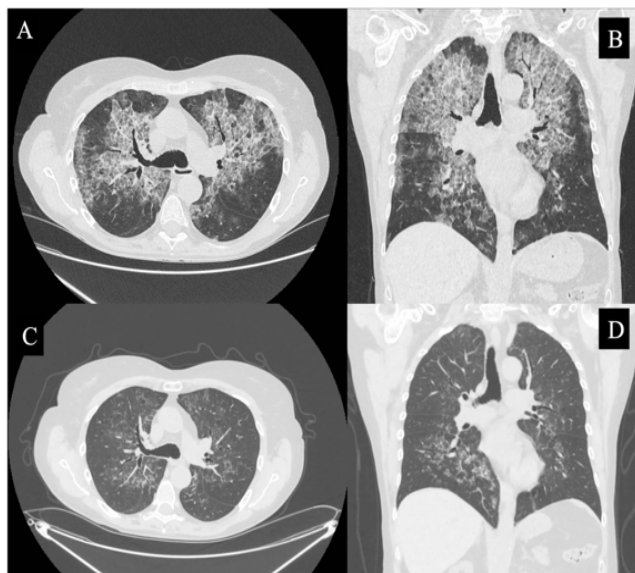


FIGURA 1. Evolución radiológica. (A y B) TCAR de tórax octubre 2024, corte axial (A) y coronal (B), mostrando un extenso patrón de "empedrado loco" (*crazy paving*). C y D) TCAR de control diciembre 2025 corte axial (C) y coronal (D) realizada en junio de 2025 tras la suspensión del sirolimus, evidenciando una resolución radiológica.

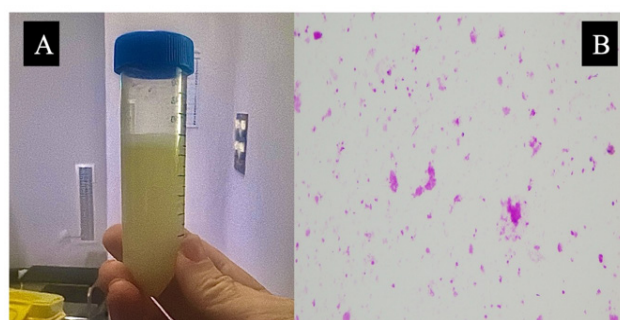


FIGURA 2. Hallazgos del Lavado Broncoalveolar (LBA). 2. A) Aspecto macroscópico del líquido recuperado, opaco y de apariencia lechosa, característico de la proteinosis alveolar. 2. B) Estudio citológico con tinción de PAS (10x) mostrando una muestra paucicelular, con un fondo predominante de material amorfo granular intensamente PAS positivo y macrófagos alveolares dispersos.

DISCUSIÓN

La PAP es una entidad poco frecuente que se caracteriza por el acumulo de surfactante dentro de los

alveolos debido a una disfunción en su aclaramiento por los macrófagos alveolares¹. Se clasifica en tres formas principales autoinmune, congénita y secundaria, siendo la forma autoinmune la predominante, las formas secundarias son aproximadamente el 5 al 10%, suponiendo un reto diagnóstico y se asocian a un pronóstico variable según la causa subyacente^{1, 3}.

La PAP secundaria se define como la aparición del síndrome en contexto de una condición subyacente conocida por estar asociada; se caracteriza por no presentar niveles elevados de anticuerpos anti-GM-CSF; el diagnóstico es de exclusión, basándose en la presencia de manifestaciones radiológicas típicas y hallazgos histopatológicos⁴. El sirolimus es un inhibidor de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR). Aunque clásicamente se utiliza en trasplantes de órganos sólidos, también se ha incorporado en el TPH por su efecto inmunosupresor que contribuye a la prevención de la EICH y antitumoral⁹⁻¹¹. Sin embargo, ha sido asociado con múltiples toxicidades pulmonares, incluyendo, neumonía organizada, hemorragia alveolar y, en raras ocasiones, PAP⁵.

La PAP inducida por sirolimus es extremadamente rara. Los casos reportados suelen presentarse en pacientes trasplantados de órganos sólidos; sin embargo, en el contexto de TPH, la literatura es escasa, existiendo apenas un par de casos descritos (**Tabla 1**)^{10, 11}. Si bien la PAP secundaria a enfermedades hematológicas está ampliamente descrita, esta suele aparecer en el contexto de enfermedad activa, recaída o fracaso medular, situaciones en las que la alteración de la hematopoyesis y disfunción macrófaga condicionan un curso clínico agresivo y peor pronóstico. Nuestra paciente se encontraba, sin datos de actividad de su enfermedad hematológica, lo que hace poco probable una etiología directamente relacionada con la leucemia. Este hecho, la negatividad de anticuerpos anti-GM-CSF, la exposición prolongada a sirolimus y la clara mejoría tras su retirada, apoyan su origen farmacológico. El mecanismo por el cual el sirolimus induce la PAP secundaria es desconocido, el sirolimus bloquea la vía de señalización dependiente de mTOR siendo el efecto global detener la progresión del ciclo celular en linfocitos y otras estirpes celulares. Se postula que esta interferencia afecta a la señalización de citocinas y factores de crecimiento que podrían desempeñar un papel en la disfunción de los macrófagos pulmonares⁴.

Clínicamente, los pacientes con PAP inducida por sirolimus suelen presentar síntomas no específicos como disnea, tos no productiva o astenia. Un aspecto crucial para el diagnóstico es el tiempo de latencia: el inicio de los

TABLA 1. Revisión de casos de PAP secundaria a sirolimus: perfil clínico, abordaje diagnóstico y terapéutica.

Autor (Año).	Sexo/edad (Transplante)	Inmunosupresión	Metodo diagnostico	Tratamiento
Pedroso et al. (2007) ⁵	F/34 (Renal)	MMF + SRL	LBA	Retirada sirolimus
Kadikoy et al. (2010) ⁶	F/49 (Renal)	MMF+ SRL + CS	LBA	Cambio a tacrolimus
Garcia et al. (2011) ⁷	M/40 (Renal)	MMF+ SRL + CS	BTB	LPT + cambio a tacrolimus
Narotzky et al. (2015) ⁸	F/25 (cardiaco y pulmonar)	MMF+ TAC + SRL + CS	BTB	Retirada sirolimus + LPT + GM-CSF
Hinojosa et al. (2020) ⁹	M/58 (Renal)	MMF + SRL +CS	BP (Qx)	Cambio a Tacrolimus
Marchasson et al. (2022) ¹⁰	F/69 (TPH)	SRL + CS	LBA + Ac anti GM-CSF (-)	Retirada Sirolimus
Wang et al. (2022) ¹¹	F/39 (TPH)	SRL + RUX	LBA + Ac anti GM-CSF (-)	Retirada sirolimus + LPT + GM-CSF

Abreviaturas: F: Femenino; M: Masculino; TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos; MMF: Micoferolato; SRL: Sirolimus; CS: Corticosteroides; TAC: Tacrolimus; RUX: Ruxolitinib; LBA: Lavado broncoalveolar; BTB: Biopsia transbronquial; BP (Qx): Biopsia pulmonar quirúrgica; LPT: Lavado pulmonar total.

los síntomas varia significativamente, observándose desde 6 meses hasta 6 años de iniciar el tratamiento, con un promedio de alrededor de 29 meses⁹. En nuestra paciente, la presentación a los 6 años coincide con el límite superior descrito en la literatura, remarcando la necesidad de mantener la sospecha clínica incluso en tratamientos de larga duración. Respecto a las pruebas de función pulmonar estas son inespecíficas, la restricción aparece en la enfermedad avanzada, con el desarrollo de fibrosis. La gravedad de la enfermedad, en términos de presencia de síntomas y grado de hipoxemia, se correlaciona con una reducción desproporcionada en la capacidad de difusión de monóxido de carbono y una disminución moderada en los volúmenes funcionales. La hipoxemia está presente inicialmente durante el ejercicio y más adelante en el curso, también en reposo^{4,12}.

Con respecto al TCAR es una herramienta fundamental en el diagnóstico¹³. Las anomalías principales son opacidades en vidrio deslustrado, reticulaciones septales que se superponen frecuentemente a las opacidades en vidrio deslustrado, formando un patrón de "empedrado loco" (*crazy paving*)^{12, 14}. Nuestra paciente debutó con dicho patrón (**Fig. 1. A-B**), el cual no es patognomónico y puede aparecer en otras entidades que deben descartarse¹⁴.

La biopsia pulmonar se consideraba el "gold standard" diagnóstico; sin embargo, ha caído en desuso al ser un procedimiento invasivo, considerándose solo en situaciones en las que la causa de la PAP permanece incierta². La PAP puede diagnosticarse con hallazgos característicos de TCAR, niveles de anti-GM-CSF en sangre, y broncoscopia con LBA. En nuestro caso, la presencia de

un patrón *crazy paving*, el aspecto lechoso del LBA y la positividad PAS (**Fig. 2. A-B**), junto con la negatividad de cultivos y de anti-GM-CSF, fueron determinantes para el diagnóstico^{1, 2}. El manejo se basa en el tratamiento de la causa subyacente. A diferencia de la forma autoinmune, donde el lavado pulmonar total es el estándar junto con las terapias inhaladas de GM-CSF, en la PAP secundaria a sirolimus la retirada del fármaco suele ser suficiente, alcanzando una resolución típicamente en 3 - 12 meses⁹. Este desenlace favorable contrasta con el pronóstico sombrío reportado en la PAP secundaria a malignidad hematológica¹⁵. La PAP secundaria a Sirolimus es un diagnóstico de exclusión en el paciente trasplantado, y su pronóstico favorable depende directamente de la rapidez en la sospecha clínica y la retirada del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(7): 554–565.
- McCarthy C, Bonella F, O'Callaghan M et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2024; 64(5): 2400725.
- Zhang D, Tian X, Feng R et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a single-center retrospective study (a case series and literature review). *BMC Pulm Med*. 2018; 18: 15.
- Wołoszczak J, Wrześniewska M, Hrapkowicz A et al. A Comprehensive Outlook on Pulmonary Alveolar Proteinosis—A Review. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(13): 7092.
- Pedroso SL, Martins LS, Sousa S et al. Pulmonary alveolar proteinosis – a rare pulmonary toxicity of sirolimus. *Transpl Int*. 2007; 20(3): 291–296.
- Kadikoy H, Uyar M, Caliskan Y et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a kidney transplant: a rare complication of sirolimus. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(8): 2.795–2.798.
- Garcia JB, Maus E, Uzoigwe E et al. A Rare Case of Sirolimus-Induced Pulmonary Alveolar Proteinosis Treated With Whole Lung Lavage in a Hyperbaric Chamber. *Chest*. 2011; 140(4): 173A.

8. Narotzky S, Kennedy CC, Maldonado F. An unusual cause of respiratory failure in a 25-year-old heart and lung transplant recipient. *Chest*. 2015; 147(5): e185–e188.
9. Hinojosa-González DE, Lizárraga-Morales FJ et al. Reversible sirolimus-induced pulmonary alveolar proteinosis in a renal transplant patient. *Lung India*. 2020; 37(3): 252–256.
10. Marchasson L, Dutilh J, Jouneau S et al. Sirolimus-induced pulmonary alveolar proteinosis in the context of hematopoietic stem cells transplant rejection. *Transplant Proc*. 2022; 54(1): 180–184.
11. Wang S, Lee E, Lau R et al. Sirolimus-induced secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med Case Rep*. 2022; 35: 101566.
12. Lee KN, Levin DL, Webb WR et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis: High-Resolution CT, Chest Radiographic, and Functional Correlations. *Chest*. 1997; 111(4): 989–95.
13. Borie R, Danel C, Debray MP et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev*. 2011; 20(120): 98–107.
14. Johkoh T, Itoh H, Müller NL et al. Crazy-paving Appearance at Thin-Section CT: Spectrum of Disease and Pathologic Findings. *Radiology*. 1999; 211(1): 155–160.
15. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J*. 2011; 37(2): 465–468.

FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES:

Este trabajo no ha recibido financiación específica. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.