

Proteinosis alveolar: reporte de caso y revisión de opciones terapéuticas para el 2013

Alveolar proteinosis: case report and review of therapeutic options for 2013

LAURA KATTAH, MD⁽¹⁾; DARÍO LONDOÑO, MD⁽²⁾

Resumen

La proteinosis alveolar es una entidad poco común, en la que existe un desequilibrio en la producción y eliminación del surfactante pulmonar, fenómeno que conduce a la acumulación de material lipoproteínico a nivel alveolar. En la mayoría de casos, es causada por la producción de anticuerpos contra el factor estimulante de colonias de macrófagos y monocitos (GM-CSF), lo cual ocasiona disfunción del macrófago alveolar y posterior depósito del surfactante. Sin embargo, adicional a la etiología autoinmune, se han descrito etiologías de tipo congénita y secundaria. La entidad en mención tiene un curso variable, desde falla ventilatoria hasta la resolución absoluta y conlleva predisposición a infecciones concomitantes. Su diagnóstico se basa en los hallazgos imagenológicos en presencia de tinción PAS positiva en el lavado broncoalveolar. El tratamiento de elección previamente era el lavado pulmonar, sin embargo se han propuesto otras aproximaciones de manejo en las que se incluye rituximab, plasmaféresis y suplencia de GM-CSF. Se presenta un caso de proteinosis alveolar y se revisan las opciones terapéuticas para el año 2013.

Palabras clave: *proteinosis alveolar, factor estimulante de colonias de macrófagos y monocitos, rituximab.*

Abstract

Pulmonary proteinosis is a rare pulmonary condition in which there is a disbalance between the production and elimination of alveolar surfactant resulting in the accumulation of lipoproteinaceous material within the alveoli. The majority of cases are caused by production of antibodies against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) with secondary dysfunction of the alveolar macrophage and accumulation of surfactant. Nonetheless there is a non-autoimmune presentation which includes the congenital and the secondary type. It has a variable course ranging from ventilatory failure to complete resolution and it predisposes to pulmonary infections. The diagnosis is based on radiologic findings in presence of positive PAS stain on the bronchoalveolar lavage. The treatment options were previously based on whole lung lavage (WLL), however other modalities of treatment have been described including Rituximab, Plasmapheresis and GM-CSF replacement. We present a case of alveolar proteinosis and review the therapeutic options for 2013.

Keywords: *pulmonary alveolar proteinosis, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.*

Caso

Mujer de 55 años, estilista, con antecedente de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, quien desarrolló cuadro de cuatro años de disnea progresiva hasta disnea MRCm 3; el examen físico de ingreso documentó desaturación al ambiente y estertores de final de inspiración bibasales; en radiografía de tórax de ingreso se evidenciaron parches de opacidades alveolares bilaterales y en tomografía de tórax opacidades alveolares en vidrio esmerilado, engrosamiento de los septos interlobulillares y patrón de

⁽¹⁾Residente Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumólogo, Jefe Médico Unidad de Neumología. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Darío Londoño. Correo electrónico: dlondono@javeriana.edu.co
Recibido: 2-02-2013. Aceptado: 4-03-2013.

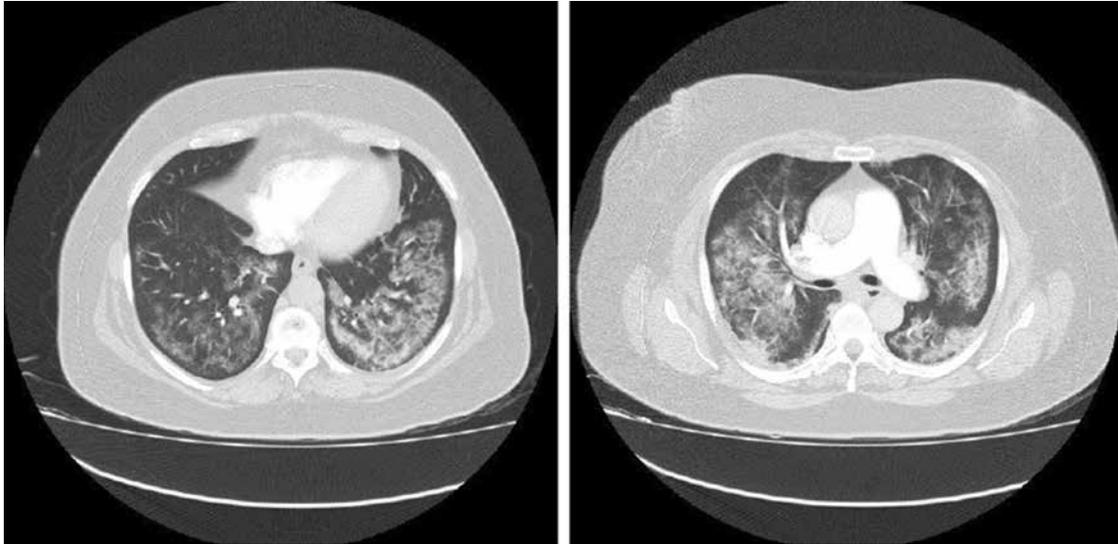


Figura 1. Tomografía axial computarizada de tórax actual.

adoquín desordenado (figura 1). Aportó imágenes previas de cuatro años atrás en donde se evidenció patrón de vidrio esmerilado y engrosamiento de los septos interlobulillares y del intersticio intralobulillar (figura 2). La revisión de imágenes sugirió como posibilidad diagnóstica microlitiasis alveolar, proteinosis alveolar u osificación pulmonar. Se realizó biopsia pulmonar abierta con evidencia de material proteináceo, PAS positivo, considerándose compatible con proteinosis alveolar (neumonía lipóide endógena); las pruebas de función pulmonar

mostraron alteración en la difusión y patrón restrictivo con respuesta moderada a broncodilatador.

Se efectuaron dos lavados pulmonares con una semana de diferencia, iniciando por el lado menos comprometido, donde se obtuvo material amarillo turbio; posteriormente se observó aclaramiento con el transcurso de los lavados (figura 3). Evolucionó de manera satisfactoria, con mejoría sintomática importante aunque con persistencia de requerimientos de oxígeno por desaturación. Las nuevas pruebas de función pulmonar fueron normales.

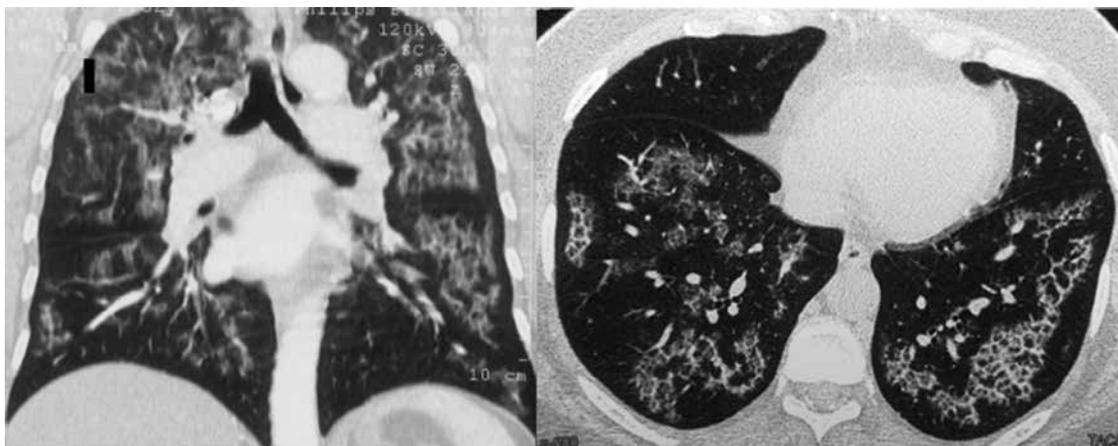


Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax de cuatro años atrás.



Figura 3. Aspecto del líquido del lavado pulmonar.

Discusión

Epidemiología

La proteinosis alveolar se describió por primera vez en 1958 (1) y en la actualidad la incidencia reportada es de 0,2 casos por millón de habitantes, con una prevalencia variable entre 4 y 40 casos por millón de habitantes según diferentes estudios mundiales (2). En 2002, Seymour y Presnell llevaron cabo una revisión de la literatura en la que se describieron 410 casos, con una edad promedio de presentación a los 39 años, la cual difería entre hombres y mujeres (3), contrario al estudio Japonés de 2008 en el que su aparición y diagnóstico ocurrieron a los 51 años, similar entre ambos sexos (4). Adicionalmente, se reportó asociación en un 56% con pacientes fumadores.

Patogénesis

Las primeras aproximaciones sobre la fisiopatología de la proteinosis alveolar se dieron en 1994 cuando se demostró el desarrollo de una patología similar en ratones sin la habilidad de producir GM-CSF (5, 6). Esto supuso que en ausencia de dicho factor, la activación del macrófago a nivel alveolar estaría comprometida tanto para el recambio de surfactante como para la capacidad de defensa contra microorganismos. Sin embargo, con el descubrimiento posterior de anticuerpos contra el GM-CSF la entidad se consideró de origen autoinmune (7). Hoy se cree que más del 90% de los casos descritos es de tipo autoinmune, y que el restante 10% corresponde al tipo congénito o secundario (2).

El metabolismo del surfactante pulmonar está implicado en la fisiopatología de la proteinosis alveolar, específicamente el recambio del mismo por alteraciones a nivel celular en los macrófagos encargados del proceso (7). A nivel alveolar, el GM-CSF actúa en los receptores de monocitos, macrófagos y células alveolares tipo II y se ha evidenciado disfunción de sus actividades en su ausencia. Específicamente, el regulador transcripcional de diferenciación mieloide PU.1 está disminuido en los macrófagos de ratones *knock-out* para GM-CSF con disminución de la producción celular como respuesta. Entre las funciones alteradas se encuentra la adhesión celular, el recambio de surfactante, la respuesta inflamatoria, la fagocitosis, la expresión de receptores y la destrucción bacteriana (8). Así pues, PU.1 es un regulador crítico del sistema inmune innato a nivel pulmonar implicado en la acumulación de material proteináceo en la proteinosis alveolar.

Clasificación

Como ya se indicó, hasta el 90% de los casos de proteinosis alveolar es de tipo autoinmune con presencia de anticuerpos contra el GM-CSF, mientras que los casos no autoinmunes restantes se subdividen en tipo congénito y secundario (9). El tipo congénito se deriva de mutaciones en diferentes genes involucrados en la síntesis de surfactante (proteínas B, C o ABCA3) además de mutaciones en el

receptor de GM-CSF. Por su parte, la forma secundaria se asocia, en primer lugar, con exposición a agentes inorgánicos como aluminio, titanio, sílice entre otros, o con procesos neoplásicos hematológicos o de tumores sólidos (2, 9). Se han descrito casos en donde se ha propuesto asociación con infecciones oportunistas como nocardia, citomegalovirus, tuberculosis o *P. jirovecii*, sin embargo, no es claro si la patología como tal predispone al proceso infeccioso o si podría considerarse como causa. Cabe resaltar que en estos casos se han descrito manifestaciones infecciosas extrapulmonares, ante lo cual se cree que existe algún tipo de inmunodeficiencia que predispone al paciente a desarrollar ambas entidades (10). Finalmente se ha descrito relación con la intolerancia a la proteína lisinúrica, con presentación casi en el periodo neonatal (7, 9).

Manifestaciones clínicas

La proteinosis alveolar tiene manifestaciones clínicas inespecíficas, con diferente progresión clínica y evolución. La mayoría de pacientes desarrolla cuadros de disnea progresiva de tipo insidiosa asociada a tos, esta última de características variables de acuerdo con la presencia de infección pulmonar concomitante. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes reporta mínimas manifestaciones. Menos frecuente es la aparición de fiebre, dolor torácico, fatiga, pérdida de peso y hemoptisis (10, 11). En cuanto al examen físico, aunque puede no arrojar hallazgos relevantes, se han descrito estertores inspiratorios en el 50% de los casos, cianosis en el 25% e hipocratismo digital en un porcentaje menor (11).

Diagnóstico

Este se basa en las manifestaciones clínicas del paciente, los estudios imaginológicos y los hallazgos del lavado broncoalveolar (LBA) con tinción de PAS, en algunos casos soportados por la presencia de anticuerpos contra GM-CSF (7).

- **Imágenes:** en la radiografía de tórax se evidencian consolidaciones bilaterales simétricas prehiliares que se extienden hacia la periferia y en configuración de mariposa, sin compromiso de

los ángulos costo-frénicos (11); en la tomografía axial computarizada se observa patrón de adoquín desordenado y engrosamiento interlobulillar con áreas de opacidades en vidrio esmerilado (12).

- **Función pulmonar:** existe un aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno con evidencia de hipoxemia en los gases arteriales, asociado a alteración de la difusión y puede existir un patrón restrictivo en la espirometría (11).
- **LBA:** el material obtenido se caracteriza por una apariencia lechosa, en presencia de un material proteináceo con cuerpos eosinofílicos acelulares y gránulos con coloración positiva para PAS. Con la tinción de PAS, se pueden observar estructuras redondeadas con coloración verde, naranja o naranja con borde verde, las cuales son casi distintivas de esta patología. En algunos casos de uso de microscopía electrónica se pueden observar cuerpos lamelares (11).
- **Patología:** la biopsia abierta es el patrón de oro para el diagnóstico; sin embargo, no es necesaria en todos los casos. Desde el punto de vista microscópico, la arquitectura del parénquima pulmonar está preservada a menos que exista infección asociada. En algunas ocasiones se puede observar engrosamiento de las paredes alveolares a causa de infiltrado linfocítico (10).
- **Anticuerpos GM-CSF:** la medición de anticuerpos para GM-CSF se ha venido utilizando en los últimos años aunque no es imperativa su realización. Existen pruebas de ELISA y con medición de aglutinación en látex, esta última con sensibilidad y especificidad del 100% y del 98% respectivamente (7).
- **Otros estudios:** puede encontrarse aumento de niveles de LDH en sangre considerándose marcador de gravedad. Puede existir aumento del antígeno carcinoembrionario, así como de citoqueratina 19, KL-6 y proteínas A, B y D de surfactante pero no se utilizan para diagnóstico. Por otro lado, se ha interrogado recientemente la medición de KL-6 en suero como factor pronóstico, sin embargo se considera se requieren más estudios para validación (13).

Tratamiento

Desde su descripción se han aplicado diferentes aproximaciones de manejo, si bien tradicionalmente el lavado pulmonar ha sido el más empleado. En la actualidad se busca brindar tratamiento de acuerdo con la clasificación y la gravedad.

- Lavado pulmonar: consiste en la remoción del material lipoproteínico con lavado por tubos de doble lumen y fue por muchos años el único manejo disponible. Hoy se utiliza con algunas variaciones en la técnica, realizándose bajo anestesia general. Se considera que esta aproximación terapéutica es exitosa en dos tercios de los pacientes, con poca frecuencia de complicaciones, pero importantes como hidroneumotórax, SDRA, neumotórax o infecciones (12). Sin embargo, el lavado podía describirse como un manejo sintomático de la patología al no intervenir en la fisiopatología de la enfermedad por lo que en la actualidad se utilizan otras formas de tratamiento más específicas (9).
- GM-CSF: las primeras aproximaciones se realizaron con GM-CSF subcutáneo, a dosis y periodos de tratamiento variables durante los diferentes protocolos, con éxito en general del 50% al 75% de los pacientes que terminaron el esquema. Posteriormente se introdujo la propuesta de manejo con GM-CSF inhalado en donde se obtuvo mayor tasa de éxito en casi el 80% de pacientes. Las complicaciones incluyeron edema del sitio de punción, disnea, malestar general, neutropenia, otitis media, fiebre, infección de la vía aérea superior y diarrea (7).
- Rituximab: se propuso un manejo dirigido a la alteración autoinmune que se observa en la mayoría de pacientes con proteinosis alveolar, utilizando como principio la depleción de producción de anticuerpos basándose en una terapia anti CD20. Así pues, se describieron inicialmente dos casos aislados de manejo de proteinosis alveolar con rituximab (14, 15) con mejoría sintomática e imaginológica, además de respuesta en la capacidad de difusión y disminución del gradiente alvéolo-arterial (DA-aO₂). Posteriormente se realizó el primer estudio con un grupo de pacientes en el cual se obtuvo mejoría de la DA-aO₂ y la

presión arterial de oxígeno (PaO₂) en 7 de 9 pacientes, con cambios en las pruebas de función pulmonar e imágenes. Esta terapia se consideró como una alternativa de tratamiento factible y promisorio, sin embargo, con requerimientos de estudios más amplios para determinar tiempo de tratamiento, frecuencia, dosificación, terapéutica y efectos adversos (16). Adicionalmente, se dio la pauta para la realización de estudios a nivel molecular sobre la homeostasis lipídica y su respuesta al anti CD20 (17).

- Plasmaféresis: son pocos los casos reportados en la literatura con resultados variables (9). Esta aproximación se basa en el principio de disminuir la cantidad de autoanticuerpos circulantes, no obstante sin evidencia suficiente para avalarlo.
- Trasplante de pulmón: la literatura respecto a esta modalidad terapéutica también es escasa; algunos reportes han descrito recidiva en el pulmón trasplantado (7).

Pronóstico

El pronóstico es variable pues ocurren remisiones espontáneas en particular en pacientes asintomáticos, mientras en la contraparte, aquellos sintomáticos cursan con cuadros estables en el 45%, mejoría en el 30% y deterioro en el 25% de los casos (4). La sobrevida propuesta en estudios retrospectivos mostró 78,9% ± 8,2%, 74,7% ± 8,1% y 68,3% ± 8,6% a dos, cinco y diez años, respectivamente (3).

Algoritmo de manejo

La proteinosis alveolar es una patología poco común, con pocos estudios de tratamiento a excepción del manejo convencional con lavado pulmonar. Aunque previamente se describieron diferentes cohortes de pacientes con dicha patología (3, 4), los estudios sobre terapias alternativas son descripciones de casos, teniendo en cuenta la experiencia terapéutica de cada centro. Con lo anterior, en 2012 se propuso un algoritmo de manejo para 2013, en el que se agrupó a los pacientes en tres categorías según la severidad de su patología con base en el puntaje de gravedad (DSS).

- Estadio 1: asintomáticos o levemente afectados, con desaturación mínima en actividad física y

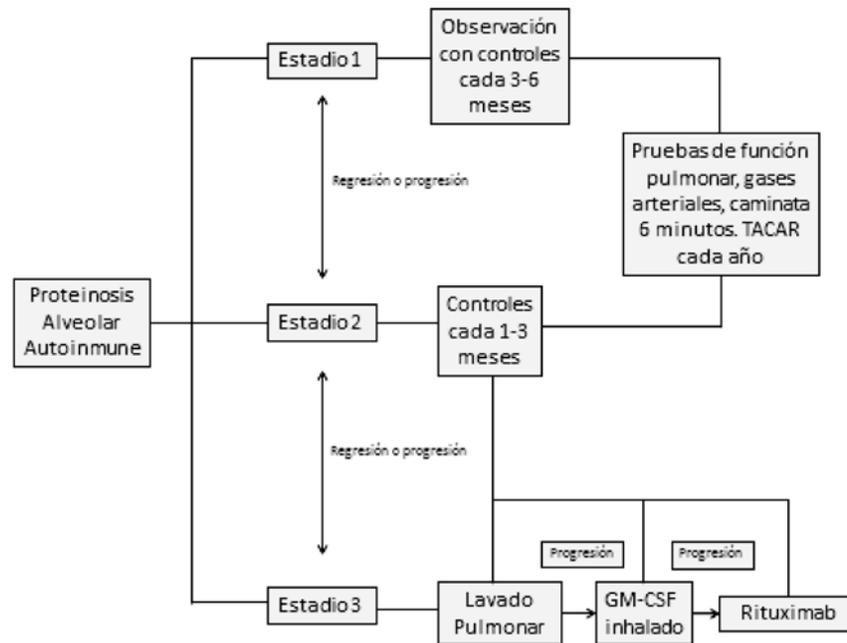


Figura 4. Algoritmo de manejo para la proteínosis alveolar autoinmune.

reducción baja en la difusión pulmonar (DLCO).
DSS= 1: $\text{PaO}_2 > 70$ mm Hg

- Estadio 2: sintomatología leve o moderada, con desaturación con la actividad física. DSS 2: $\text{PaO}_2 > 70$ mm Hg
- Estadio 3: sintomatología moderada a severa, requerimiento de oxígeno suplementario, y evidencia de vidrio esmerilado en TACAR. DSS 3: $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg pero < 70 mm Hg, DSS 4 = $\text{PaO}_2 > 50$ mm Hg y < 60 mm Hg, DSS 5 = $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg.

El algoritmo se basa en la diferenciación de estadios en el paciente, utilizando el puntaje de gravedad (DSS). En este caso se usó el algoritmo propuesto por Leth y colaboradores para manejo terapéutico de PAP en el 2013 (7) y en la revisión de la literatura con la descripción de los diferentes resultados en pacientes con PAP autoinmune (figura 4).

Conclusión

La proteínosis alveolar pulmonar es una patología poco común en la que se han propuesto diferentes tipos de manejo basándose en la fisiopatología de

la misma, con resultados prometedores aunque, con necesidad de realización de estudios clínicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Rosen S, Castleman B, Liebow A. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Eng J Med.* 1958; 258:1123-42.
2. Borie R, Danien C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, Crestani B. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev.* 2011;20:98-107.
3. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:215-235
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;177:752-762.
5. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science.* 1994;264:713-16.
6. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:5592-6.
7. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. *Respirology.* 2013;18:82-91.
8. Bonfield TL, Raychaudhuri, Malur A, et al. PU.1 regulation of human

- alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003; 285:L1132-6.
9. Campo I, Zamir K, Mariani F, Paracchini E, Rodi G, Mojoli F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7:4.
 10. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Mechanisms of disease. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003;349:2527-39.
 11. Loachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chronic Respiratory Dis.* 2006;3:149-159.
 12. Holbert JM, Costello P, Li W et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:1287-94.
 13. Bonella F, Ohshimo S, Miaotian C, Griese M, Guzamn J, Costabel U. Serum KL-6 is a predictor of outcome in pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:53.
 14. Borie R, Debray M, Laine C, et al. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2009;33:1503-6.
 15. Amital A, Dux S, Shitrit D et al. Therapeutic effectiveness of rituximab in a patient with unresponsive autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax.* 2010;65:1025-6.
 16. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2011;38:1361-7.
 17. Malur A, Kavuru MS, Marchall I, Barna BP, Huizar I, Karnekar R., Rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis improves alveolar macrophage lipid homeostasis. *Respiratory Research.* 2012;13:46.