

## Proteinosis alveolar; nuevas perspectivas: a propósito de dos casos

### *New outlook on alveolar proteinosis: presentation of two cases*

Iván Noreña, MD.<sup>(1)</sup>; Nelson Páez E., MD.<sup>(2)</sup>; Mauricio Durán, MD.<sup>(2)</sup>; Carlos Aguirre, MD.<sup>(2)</sup>

#### RESUMEN

La proteinosis alveolar es una enfermedad respiratoria rara, caracterizada por una alteración de la homeostasis del surfactante pulmonar, causada, en la mayoría de los casos, por la producción de anticuerpos contra el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), la cual afecta la función de los macrófagos alveolares, y genera así acumulación de surfactante en el espacio aéreo terminal.

La aproximación diagnóstica se da a partir de los hallazgos imaginológicos característicos y los estudios de patología. Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico serológico mediante la medición de anticuerpos anti GM-CSF desempeña un papel importante para determinar el origen autoinmune. Esta enfermedad cursa con un pronóstico variable, siendo aún el lavado pulmonar el tratamiento de elección, aunque se cuenta con terapias alternativas como la suplencia de GM-CSF y otras, muy controvertidas, como el rituximab y la plasmaféresis.

Se presentan dos casos con desenlaces clínicos diferentes que permiten concluir que la proteinosis alveolar todavía requiere investigación que desarrolle intervenciones terapéuticas novedosas.

**Palabras clave:** proteinosis alveolar pulmonar, anti GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, lavado pulmonar total.

#### ABSTRACT

Alveolar proteinosis is a rare respiratory disease characterized by deranged homeostasis of pulmonary surfactant. In most cases, this alteration is caused by antibodies against the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), which impair the function of alveolar macrophages and bring forth the accumulation of surfactant in terminal air spaces. The diagnostic approach is based on characteristic radiologic findings and histopathological studies. However, serologic diagnosis by measurement of anti-GM-CSF antibodies to determine an autoimmune origin plays an important role today. The prognosis of this disease is variable. Whole-lung lavage is still the treatment of choice, although alternative therapies such as GM-CSF replacement and other very controversial approaches such as rituximab and plasmapheresis are currently available. We present two cases with different clinical outcomes. These cases lead us to conclude that alveolar proteinosis continues to require research leading to the development of innovative therapeutic interventions.

**Keywords:** pulmonary alveolar proteinosis, anti-GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, whole-lung lavage.

*Rev Colomb Neumol 2012; 23 (3): 111-116.*

<sup>(1)</sup> Residente Medicina Interna. Universidad del Rosario – Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Neumólogo, Fundación Neumológica Colombiana, Servicio de Neumología, Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

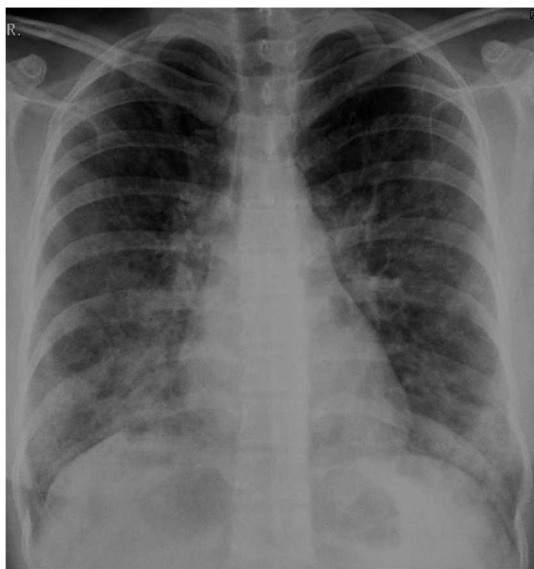
**Correspondencia:** caguirre@neumologica.org

**Recibido:** septiembre 5 de 2011. **Aceptado:** septiembre 27 de 2011.

La proteinosis alveolar es una patología rara que se caracteriza por la presencia de material lipoproteináico a nivel alveolar como consecuencia de alteraciones en el equilibrio entre la producción y eliminación del surfactante pulmonar. La entidad fue descrita por primera vez en 1958 por el Dr. Samuel Rosen y colaboradores (1). Se considera que su prevalencia varía en las diferentes regiones del mundo entre 4 a 40 casos por millón de habitantes, estimándose una incidencia de 0,2 casos por millón de habitantes al año (2).

### CASO 1

Mujer de 35 años, floricultora, sin antecedentes de importancia, quien presentó cuadro de un mes de disnea progresiva y tos sin expectoración. En el examen físico se encontraron desaturación de oxígeno y estertores finos bilaterales. La radiografía simple mostró vidrio esmerilado y opacidades alveolares difusas (Figura 1) y la tomografía de tórax de alta resolución un patrón en “adoquín loco” o “adoquín desordenado” (Figura 1b). Con una probabilidad clínica alta de (se supone: proteinosis alveolar y, menos posible, una neumonitis de hipersensibilidad), se le realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar con toma de biopsias transbronquiales que mostraron la presencia de material proteináico positivo a la tinción de PAS, llegándose al diagnóstico de proteinosis alveolar (Figura 2). En dos años de evolución de su enfermedad, ha requerido la realización de tres lavados pulmonares por deterioro en su clase funcional asociado a hipoxemia, por lo cual, durante su última hospitalización, se inició suplencia con GM-CSF por vía subcutánea 300 mcg/día.



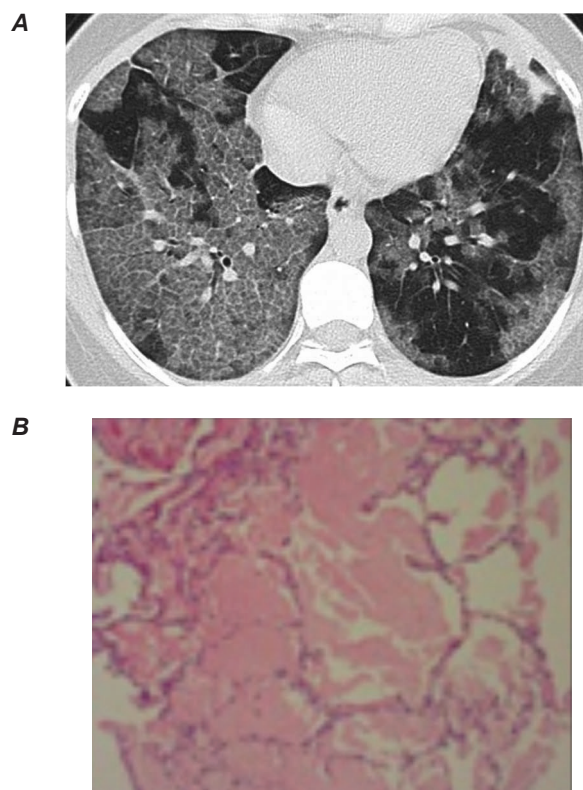
**Figura 1.** Caso 1a. Radiografía de tórax con opacidades mixtas difusas de predominio basal.

### CASO 2

Hombre de 31 años, operario de un molino de arena, sin antecedentes previos, con cuadro de un año de evolución consistente en disnea progresiva, asociado a fiebre ocasional y diaforesis con hallazgos, en quien se encontraron estertores finos inspiratorios bilaterales a la auscultación, con hallazgos radiográficos de opacidades mixtas difusas (Figura 3) con tomografía que mostró patrón en “adoquín loco” (Figura 4), por lo que se llevó a fibrobroncoscopia para lavado broncoalveolar y toma de biopsias transbronquiales en las que se hallaron fragmentos amorfos de material eosinofílico PAS positivo compatible con proteinosis alveolar. Tuvo una evolución tórpida y requirió manejo en la unidad de cuidado intensivo; finalmente murió por infección respiratoria concomitante.

### DISCUSIÓN

Los dos casos corresponden a personas jóvenes que comparten algunas características clínicas y paraclínicas pero que difieren en su evolución y desenlace final. En ambos se confirmó el diagnóstico de proteinosis alveolar.



**Figura 2 A.** TACAR con evidencia de patrón en “adoquín loco”. **B.** Microscopía de biopsia transbronquial H/E con material eosinófilo que ocupa el espacio alveolar.

En los párrafos siguientes se realiza una revisión sintetizada de los aspectos más representativos de esta enfermedad, que permiten profundizar el conocimiento del metabolismo del surfactante pulmonar usándolo como base para darle tratamiento a esta entidad que continúa siendo una rareza.

### FISIOPATOLOGÍA

En los últimos años se ha dilucidado parte de los mecanismos moleculares que tienen un rol fundamental en la aparición de la proteinosis alveolar (3), partiendo del papel de los macrófagos alveolares en la degradación del surfactante pulmonar y específicamente de una citoquina, la GM-CSF, la cual regula el factor de transcripción PU.1 que por mecanismos no conocidos

permite la endocitosis del surfactante y la unión del endosoma con el lisosoma para su eliminación en el macrófago (Figura 5) (3). El 90% de los casos de proteinosis alveolar se asocian con la producción de anticuerpos contra GM-CSF que anulan la actividad de esta citoquina, habiéndose identificado otras causas primarias como alteraciones en los receptores de GM-CSF u otros factores que intervienen en la homeostasis del surfactante pulmonar. También se han descrito causas secundarias asociadas a trastornos hematológicos y factores ambientales (Tabla 1).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la proteinosis alveolar es variable e inespecífico. Los síntomas más frecuentes son disnea en un tercio de los casos y tos, sea ésta productiva o no, en aproximadamente el 20% (2); otros síntomas infrecuentes pero que pueden estar presentes son: dolor torácico, pérdida de peso, fiebre y hemoptisis; en caso de este último hallazgo debe considerarse infección concomitante.



Figura 3. Radiografía de tórax con opacidades mixtas difusas.

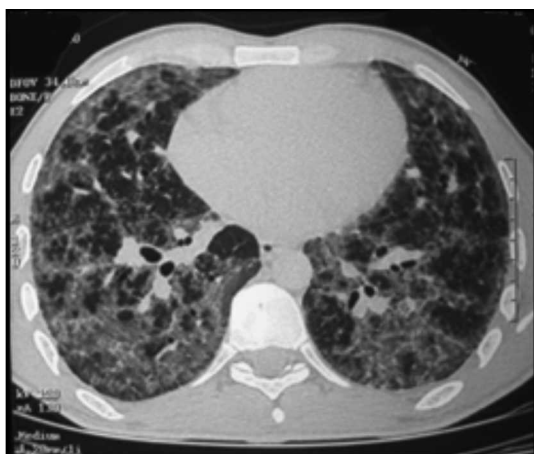


Figura 4. TACAR con patrón de adoquinado loco.

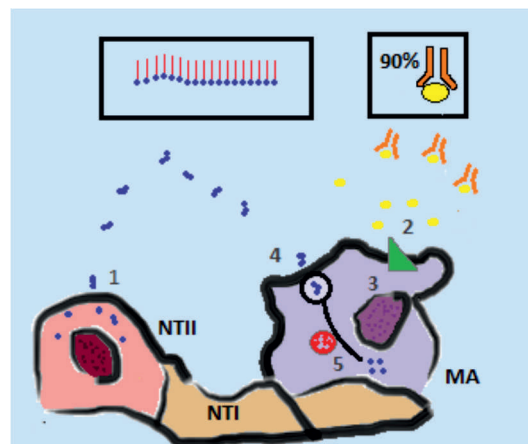


Figura 5. Equilibrio del surfactante pulmonar. 1. El neumocito tipo II produce surfactante pulmonar que es secretado a nivel alveolar. 2. El GM-CSF se une a su receptor en el macrófago alveolar que genera estimulación de factores de transcripción. 3. A nivel nuclear se induce al factor de transcripción PU.1 que activa la función de depuración del macrófago. 4. El macrófago activado realiza endocitosis de las moléculas de surfactante. 5. El endosoma se fusiona con los lisosomas del macrófago para así degradar el surfactante. La presencia de autoanticuerpos contra el GM-CSF inhibe la activación del macrófago alterando el equilibrio descrito, lo cual causa el 90% de los casos de proteinosis alveolar. Las alteraciones en diferentes pasos de la homeostasis del surfactante pueden generar proteinosis alveolar. NTI=neumocito tipo I, NTII=neumocito tipo II, MA= macrófago alveolar (Modificada de: Trapnell B, Whitsett J, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 2003; 349: 2527-39).

**Tabla 1. Causas secundarias de proteinosis alveolar.**

<p><b>Síndromes inmunodeficiencia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida</li> <li>- Hipogammaglobulinemia Neoplasias</li> <li>- Anemia aplásica</li> <li>- Leucemia linfocítica aguda</li> <li>- Leucemia mieloide aguda</li> <li>- Leucemia linfocítica crónica</li> <li>- Linfoma No Hodgkin</li> <li>- Macroglobulinemia Waldenström</li> </ul> <p><b>Infecciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMV</li> <li>- Mycobacterium tuberculosis</li> <li>- Nocardia</li> <li>- Pneumocystis jirovecii</li> </ul> <p><b>Exposicional</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sílice</li> <li>- Titanio</li> <li>- Aluminio</li> </ul>
---

En cuanto al examen físico la auscultación pulmonar puede mostrar estertores finos difusos; otros hallazgos como cianosis e hipocratismo digital pueden encontrarse casi en un tercio de los pacientes.

**HALLAZGOS PARACLÍNICOS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

En los pacientes con proteinosis alveolar se pueden encontrar, como hallazgos radiográficos, opacidades intersticiales y/o de ocupación alveolar en correlación con el diferente compromiso estromal y parenquimatoso pulmonar. En la tomografía torácica de alta resolución

(TACAR) se encuentra un patrón característico en “adoquín loco”, dado por la presencia de engrosamiento de los septos interlobulillares en un trasfondo con atenuación en vidrio esmerilado, el cual, es sugestivo, más no específico de proteinosis alveolar, ya que se presenta en otras patologías como neumonía por *P. jirovecii*, carcinoma broncoalveolar mucinoso, sarcoidosis, enfermedad pulmonar intersticial no específica, neumonía lipoidea, entre otras (4, 5).

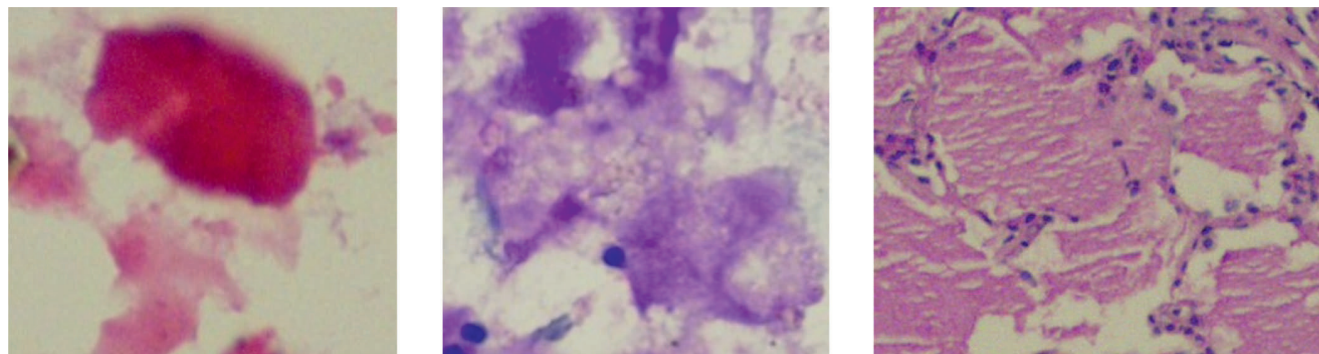
Otros hallazgos paraclínicos son la disminución de la PaO<sub>2</sub> con aumento de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno (a-ADO<sub>2</sub>) a la gasometría arterial; patrón restrictivo en la curva flujo/volumen y disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono. También se ha descrito elevación de la LDH que puede estar presente en 50% de los casos; si embargo, no es un hallazgo específico.

Las pruebas diagnósticas se basan en el estudio citológico del lavado broncoalveolar e histopatológico ya sea por biopsia transbronquial o biopsia a cielo abierto que muestran la presencia de material lipoproteínico amorfo eosinófilo, el cual se tiñe con la coloración de ácido periódico de Schiff, además de la presencia de macrófagos aumentados de tamaño de aspecto espumoso (Figura 6).

A partir de la determinación del papel de los anticuerpos anti GM-CSF en la fisiopatogenia de la proteinosis alveolar, se desarrollaron pruebas para la medición de los niveles séricos de anti GM-CSF los cuales están presentes casi en la totalidad de los pacientes con proteinosis alveolar de origen autoinmune (6).

**TRATAMIENTO**

El tratamiento de elección para la proteinosis alveolar sigue siendo el lavado pulmonar, descrito por primera vez en la década de los sesenta por Ramírez, con una



**Figura 6 A.** Coloración de PAS, biopsia transbronquial con material proteináceo ocupando el espacio alveolar. **B.** Coloración de PAS, lavado broncoalveolar con material proteináceo amorfo. **C.** Macrófago aumentado de tamaño “espumoso” por la presencia de cúmulos de surfactante. Caso 1.



**Figura 7.** Lavado pulmonar. Tubo endotraqueal de doble lumen que permite el aislamiento del pulmón lavado del contralateral que ventilará al paciente durante el procedimiento.



**Figura 8.** Lavado pulmonar. Presencia de líquido lechoso con aclaramiento progresivo a medida que se realiza lavado con cristaloides tibios.

técnica ya descontinuada y que en la actualidad se basa en la utilización de un tubo endotraqueal de doble lumen para lograr el lavado de un campo pulmonar determinado (Figura 7), irrigándolo con 500-1.000 mL de cristaloides tibios asociado a puño-percusión dirigida, requiriéndose en promedio entre 10-15 L para lograr aclaramiento del líquido extraído (Figura 8) (8). Las indicaciones para decidir en qué momento realizar el lavado pulmonar no están muy bien definidas aunque se describen el deterioro funcional, la hipoxemia con  $\text{paO}_2 < 65 \text{ mm Hg}$ , la  $\text{a-ADO}_2 > 40 \text{ mm Hg}$  y la fracción de shunt de 10%-12% como circunstancias que ameritan la realización de lavado pulmonar (9).

En un estudio de Beccaria y colaboradores (10), a los pacientes a quienes se les realizó lavado pulmonar, mostraron mejoría clínica y paraclínica desde la primera semana de realizado, hasta por varias semanas o años, encontrándose a largo plazo que al seguimiento en siete años posterior al lavado, 70% de estos pacientes estaba libre de enfermedad.

En las últimas décadas se ha evaluado la suplencia de GM-CSF para el manejo de la proteinosis alveolar autoinmune, hallándose mejoría de parámetros clínicos y paraclínicos en pacientes con proteinosis alveolar moderada (11); sin embargo, los estudios no tienen las características ideales en vista del número pequeño de pacientes al ser una enfermedad poco incidente. Estudios experimentales animales han mostrado mejor respuesta de la suplencia inhalada respecto a la subcutánea en ratones con proteinosis alveolar (8). Existen algunos estudios en humanos que muestran mejoría clínica de pacientes tratados con suplencia inhalada de GM-CSF; no obstante estos estudios no son comparativos de esta vía respecto a la vía subcutánea (12).

Otras terapias descritas son el rituximab y la plasmáfesis (2) con resultados aún más controversiales que requieren mayor estudio para determinar su utilidad en esta patología ya que en el momento su evidencia en el manejo de la proteinosis alveolar es muy débil.

## PRONÓSTICO

La proteinosis alveolar tiene un rango variable en cuanto a su pronóstico, encontrándose casos con resolución espontánea, otros con estabilidad clínica sin manejo o que requieren intervenciones (véase tratamiento) para lograr la mejoría, y otros que fallecen como consecuencia de la enfermedad. Se dice que los pacientes sin intervención alguna tienen una supervivencia a cinco años de 84%, la cual, con el lavado pulmonar, ha aumentado hasta un 95% (7).

En conclusión, la proteinosis alveolar es una patología que desde su identificación ha evolucionado enormemente en cuanto a la caracterización de los mecanismos moleculares que la regulan, pero que aún tiene un comportamiento clínico incierto, teniéndose como única terapia de elección el lavado pulmonar, por lo que se debe aclarar el papel definitivo de la suplencia de GM-CSF y de otras terapias descritas en el manejo de esta enfermedad, en especial para el tipo autoinmune, y al mismo tiempo identificar intervenciones terapéuticas novedosas de acuerdo con los avances moleculares que surjan de esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rosen S, Castleman B, Liebow A. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Eng J Med* 1958; 258: 1123-42.
2. Borie E, Danien C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, Crestani B. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 2011; 20 (120): 98-107.

3. Carey B, Trapnell B. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immuno* 2010; 135: 223-235.
4. Rossi S, Erasmus J, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T et al. «Crazy paving» pattern at thin section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *RadioGraphics* 2003; 23: 1509-19.
5. Johkoh T, Itoh H, Müller N, Ichikado K, Nakamura H, Ikezoe J, Akira M, Nagareda T. Crazy paving appearance at thin section CT: Spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999; 211: 155-160.
6. Trapnell B, Whitsett J, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Eng J Med* 2003; 349: 2527-39.
7. Seymour J, Presneill J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.
8. Luisetti M, Kadija Z, Mariani F, Rodi G, Campo I, Trapnell B. Therapy options in pulmonary alveolar proteinosis. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4: 239-248.
9. Michaud G, Reddy Ch, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136: 1678-1681.
10. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, Corsico A, Zoia MC, Colato S, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526-531.
11. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, Kavuru MS. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006; 130: 227.
12. Wylam M, Ten R, Prakash U, Nadrous H, Clawson L, Anderson. Aerosol granulocyte-macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 55-593.