

Proteinosis alveolar pulmonar: reporte de caso y revisión de la literatura

Alveolar pulmonary proteinosis: case report and literature review

Erika Vergara⁽¹⁾; Oscar Alberto Sáenz⁽¹⁾; Paulina Ojeda⁽¹⁾; Andrés López⁽¹⁾; Camilo Manrique⁽¹⁾; Francisco Gonzalez⁽¹⁾; Nicolas Rocha⁽¹⁾; Rafael Miranda⁽¹⁾

RESUMEN

Se describe el caso de una mujer joven con proteinosis alveolar primaria, con cuadro clínico poco frecuente dado la corta duración de la sintomatología, sin factores de riesgo para la entidad, con su evolución clínica y algunas complicaciones relacionadas con el tratamiento. Se realiza además una breve revisión de la literatura sobre la entidad.

Palabras claves: proteinosis alveolar, infiltrados pulmonares, lavado pulmonar, surfactante.

ABSTRACT

We describe the case of a young women with primary alveolar proteinosis, with a short period of symptoms that are uncommon for this disease, without risk factors for the entity, the clinical evolution of the patient and some complications with the treatment. We review the literature for this entity.

Key words: alveolar proteinosis, pulmonary infiltrates, pulmonary lavage, surfactant.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(3): 148-153.

CASO CLÍNICO

Mujer de 19 años, secretaria, quien consulta al servicio de urgencias de la institución por presentar cuadro clínico de tres días de evolución, consistente en tos seca, disnea clase funcional II/IV, fiebre no cuantificada. En la revisión por sistemas no refería síntomas constitucionales. No hay antecedentes de patologías previas, consumo de medicamentos o antecedentes tóxicos o exposicionales. Al examen físico de ingreso se encuentra con signos vitales normales, sin signos de dificultad respiratoria, pero con pulsioximetría del 80% con FIO₂ 21%. El examen cardiopulmonar no muestra anormalidades, no hay evidencia de adenomegalias, visceromegalias ni alteraciones dermatológicas.

El hemograma evidenciaba ligera leucocitosis con predominio de neutrófilos, sin otras alteraciones en la líneas celulares. El uroanálisis es normal, al igual que los niveles de electrolitos, pruebas de función hepática

y renal. Los niveles de lactato deshidrogenasa se encontraban en límites superiores (547).

En la placa de tórax se describe la presencia de infiltrados de ocupación alveolar, que no borran marcas vasculares, así como algunos infiltrados intersticiales de predominio micronodular (Figura 1).

La tomografía computarizada de tórax de alta resolución documenta opacidades parenquimatosas que no borran marcas vasculares, vidrio esmerilado, engrosamiento de septos interlobulillares, con empedrado difuso en cuatro cuadrantes con predominio apical (Figura 2).

Se considera entonces que la paciente cursa con un cuadro respiratorio agudo, con enfermedad del espacio aéreo, en el que se incluyen un amplio número de diagnósticos diferenciales: proceso infeccioso pulmonar (microorganismos atípicos, virus respiratorios), hemorragia pulmonar (poco probable en esta paciente dada la ausencia de compromiso renal así como de anemización) y proteinosis alveolar.

(1) MD. Medicina Interna Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: oasm15@yahoo.co

Recibido: 17 de agosto de 2009. Aceptado: 24 de agosto de 2009.

A la nasofibrobroncoscopia no se observaron alteraciones macroscópicas, se realizó lavado broncoalveolar, obteniéndose un líquido de aspecto turbio que citológicamente mostró un fondo proteináceo y granular PAS positivo diastasa resistente, con escasos linfocitos.

La biopsia transbronquial mostró un intersticio de grosor y celularidad normal y ocupación de la luz de los alveolos por un material proteináceo granular PAS positivo y diastasa resistente en medio del cual se visualizan cuerpos aciculares que corresponden a agujas de colesterol (Figuras 4 y 5).

Los hallazgos descritos en la patología corresponden a los típicos de la proteinosis alveolar, llamando la atención en el cuadro descrito el rango de edad de la paciente (la mayoría de los casos se presentan en la cuarta década de la vida), así como la presencia de pigmento antracótico sin un claro antecedente exposicional (proteinosis pulmonar secundaria). Las tinciones para hongos son negativas, al igual que los cultivos para gérmenes comunes del BAL y el panel viral.

Se programa para realización de lavado pulmonar, el cual se realiza bajo anestesia general, teniéndose como complicación hidrotórax izquierdo de aproximadamente 1.500 cc, falla respiratoria hipoxémica, con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, así como toracostomía cerrada. La figura 6 muestra la placa de tórax posterior al procedimiento, en la que se observa disminución de las opacidades alveolares izquierdas (pulmón sometido al procedimiento)

Posterior a esto, la paciente presenta una evolución clínica favorable, con mejoría en su trastorno de oxigenación, se logra extubación exitosa a las pocas

horas, y es dada de alta a los tres días. Actualmente se encuentra en seguimiento ambulatorio, en espera de programación del lavado pulmonar derecho, y posterior realización de pruebas de función pulmonar.

Se expone este caso clínico dada la poca frecuencia de esta patología, y la forma de presentación atípica, con síntomas respiratorios agudos en una paciente en la segunda década de la vida, sin claros antecedentes exposicionales. A continuación se realizará una breve revisión de la literatura respecto a esta patología.

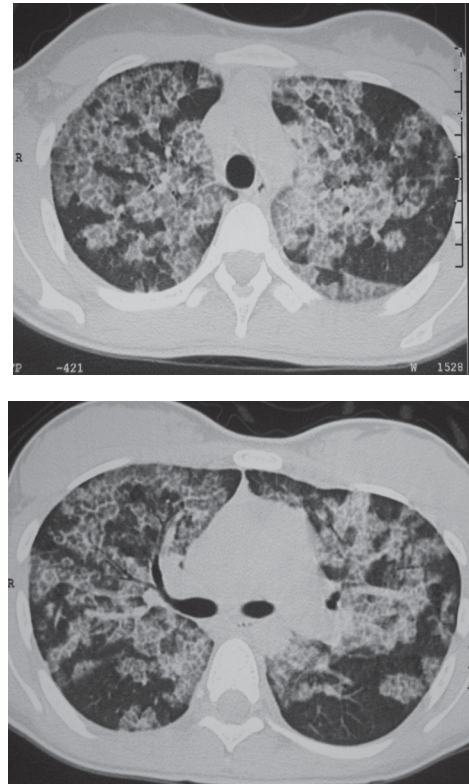


Figura 2. TAC de Tórax. Opacidades parenquimatosas, vidrio esmerilado y engrosamiento de septos interlobulillares.



Figura 1. Radiografía de tórax. Infiltrados de ocupación alveolar.

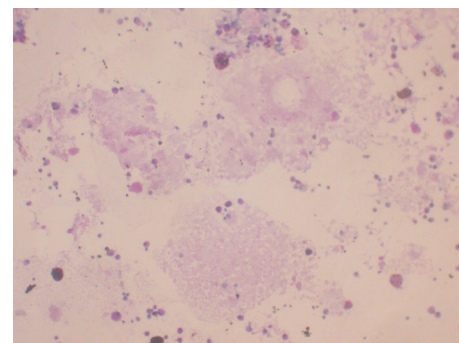


Figura 3. Lavado broncoalveolar: Fondo proteináceo PAS positivo y diastasa resistente con escasos linfocitos. Coloración de PAS con diastasa. 10X.

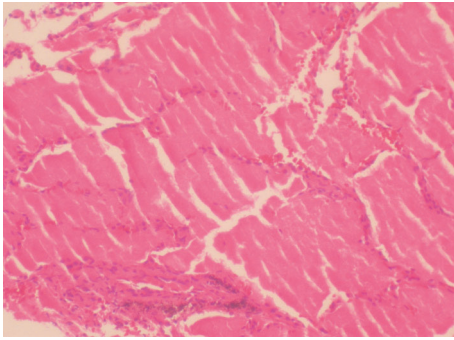


Figura 4. Biopsia transbronquial: ocupación alveolar por material proteináceo. Coloración de HE 10X.

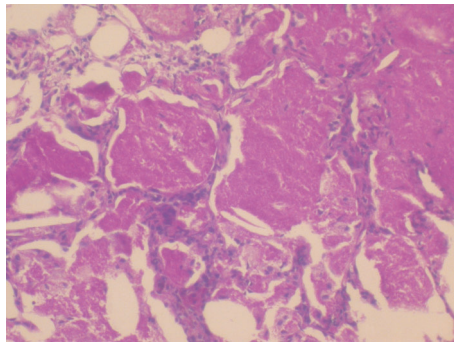


Figura 5. Biopsia transbronquial: ocupación alveolar por material proteináceo con cuerpos aciculares, PAS positivo y diastasa resistente. Coloración de PAS con diastasa.

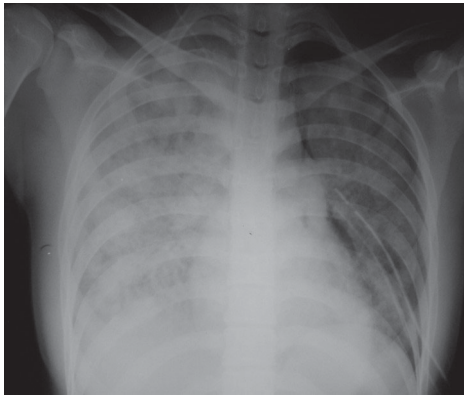


Figura 6. Radiografía de tórax posterior a lavado pulmonar.

PROTEINOSIS ALVEOLAR

La proteinosis alveolar pulmonar es una entidad clínica, poco frecuente, caracterizada por la acumulación anormal de surfactante en los alvéolos, con un amplio espectro clínico desde formas asintomáticas hasta insuficiencia respiratoria aguda (11,2). Descrita por primera vez en 1958 por Rosen y colaboradores como una condición caracterizada por sintomatología respi-

ratoria subaguda con hallazgos en la placa de tórax dados por compromiso pulmonar bilateral y en la patología la presencia de acúmulos de material proteináceo eosinofílico a nivel alveolar. Puede ocurrir en tres formas clínicas (3):

1. Congénita
2. Secundaria
3. Adquirida

La prevalencia de la proteinosis alveolar pulmonar en su forma adquirida se estima en 0,37 casos por 100.000 personas (4); más del 90% de los casos se incluyen en este grupo de formas primarias, mientras que el porcentaje restante corresponde a formas congénitas o secundarias a otras patologías.

Esta entidad clínica es más frecuente en hombres (relación hombre mujer 2,65:1), con un pico de presentación hacia la cuarta década de la vida (rango de edad de 0 a 80 años), y hasta en el 70% de los casos se encuentran antecedentes de tabaquismo (5).

En la forma congénita se presenta acumulación anormal de surfactante debido a mutaciones en genes que codifican las proteínas B o C de la sustancia, y en otros casos por mutaciones de la cadena Bc del receptor del factor estimulante de colonias granulocito macrófago (GM-CSF) (6-8). La deficiencia de proteína B del surfactante se manifiesta como una enfermedad respiratoria neonatal generalmente fatal, mientras que la de proteína C se presenta como una enfermedad pulmonar intersticial de la niñez. Las formas secundarias están relacionadas con entidades clínicas en las que hay daño o alteración funcional de los macrófagos alveolares: neoplasias hematológicas o inmunosupresión farmacológica, inhalación de sustancias inorgánicas o algunas infecciones (9-11).

En las formas primarias de la proteinosis alveolar el defecto está en relación con la inhabilidad de los macrófagos para catabolizar el surfactante, por la presencia de anticuerpos neutralizantes frente a GM-CSF que generan formas fenotípicamente inmaduras de este tipo celular. En otros casos, un receptor defectuoso (cadena α o β) también genera un fenotipo anormal de macrófagos (12,13).

Los macrófagos alveolares en los pacientes con proteinosis alveolar muestran una actividad disminuída del factor regulador para la maduración celular PU.1 así como de los receptores PPAR λ (Receptor activador de la proliferación peroxisomal) (14). Estos hallazgos se han demostrado en los macrófagos alveolares de ratones que carecen de GM-CSF. Otros estudios muestran elevaciones en la concentración de hierro, transferrina, receptor de transferrina, lactoferrina, y ferritina, así como algunas citocinas (entre ellas la proteína 1 quimio atrayente) (5,15).

Tabla 1. Causas secundarias de proteinosis alveolar.**Síndromes inmunodeficiencia/ inflamación crónica**

- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Anemia aplásica
- Hipogammaglobulinemia
- Anemia aplásica

Neoplasias

- Leucemia linfocítica aguda
- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia linfocítica crónica
- Linfoma No Hodgkin
- Macroglobulinemia Waldenström

Infecciones

- CMV
- Mycobacterium tuberculosis
- Nocardia
- Pneumocystis jirovecii

Exposicional

- Sílice
- Titanio
- Aluminio

Clínicamente, la mayoría de los pacientes se presentan con síntomas insidiosos como disnea y tos; menos frecuentemente fiebre, dolor torácico, hemoptisis, estos últimos sugestivos de procesos infecciosos concomitantes (5). Algunas series describen cuadros clínicos agudos con tos, disnea y esputo purulento (16); los síntomas generalmente son leves y con poca relación a la severidad de los hallazgos radiográficos. El examen físico es frecuentemente normal aunque en la minoría de pacientes hay hallazgos inespecíficos como cianosis e hipocratismo digital (5). De un análisis de 410 casos publicados, la duración media de los síntomas antes del diagnóstico fue de siete meses, con una edad promedio del diagnóstico de 39 años para hombres y 35 años para las mujeres. Algunas anomalías bioquímicas incluyen elevación de los niveles de Lactato Deshidrogenasa (17) y otros productos de células epiteliales pulmonares incluyendo antígeno carcinoembrionario, citokeratina 19, mucina KL 6 así como niveles de proteína A, B y D, aunque ninguno de estos marcadores son específicos de la enfermedad (5). Los análisis de rutina, incluyendo el hemograma y el uroanálisis generalmente son normales.

En la radiografía de tórax se evidencian infiltrados de ocupación del espacio aéreo, bilaterales,

asimétricos, con un patrón nodular confluyente bien definido, frecuentemente de predominio perihiliar. En la tomografía pulmonar de alta resolución se encuentran opacidades en vidrio esmerilado, con engrosamiento septal interlobular e intraseptal, patrón comúnmente denominado *crazy paving* (18-20). Aunque este no es específico de la enfermedad, el grado de compromiso pulmonar se relaciona con el que se encuentra en los gases arteriales y en las pruebas de función pulmonar; estas últimas pueden ser normales, aunque típicamente se presenta un patrón restrictivo ventilatorio y una reducción severa en la capacidad de difusión del monóxido de carbono. La hipoxemia es secundaria a un defecto en la relación ventilación perfusión y a incremento en el *shunt* intrapulmonar, manifestándose con una diferencia alveoloarterial elevada (5).

El lavado broncoalveolar puede establecer el diagnóstico en el 75% de los casos (18). El fluido del lavado de pacientes con proteinosis alveolar tiene una apariencia opaca y lechosa, con gran cantidad de macrófagos alveolares espumosos, y en algunos casos también linfocitos principalmente en paredes alveolares. Se encuentran también cuerpos eosinofílicos y granulares acelulares que tiñen con la coloración PAS (periodic acid-Schiff). La microscopía electrónica muestra que el material intraalveolar está compuesto de detritos granulares amorfos, membranosos que se asemejan a los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II y a la mielina tubular (5, 18). La biopsia pulmonar abierta, estándar de oro (aunque no estrictamente necesaria para el diagnóstico) muestra una arquitectura del parénquima pulmonar normal, excepto si hay otros procesos concomitantes como infecciones. En algunas ocasiones hay infiltrados linfocitarios o menos frecuentemente áreas con fibrosis.

Actualmente también se cuenta con un test serológico para la identificación de Ac contra GM-CSF con alta sensibilidad (100%) y especificidad (98%) para el diagnóstico en la forma adquirida de la enfermedad (20).

La terapia estándar actual son los lavados pulmonares seriados bajo anestesia general (21-24), con altos volúmenes y la adición de percusión torácica, aunque no hay estudios controlados de su efectividad, así como de la duración de la respuesta comparado con la observación de los pacientes. Sin embargo, los pacientes sometidos a esta terapia presentan mejoría de su cuadro clínico. Una revisión de algunos estudios publicados por Seymour y Presneill (5) muestra que la supervivencia a 5 años a partir del diagnóstico es mayor en los pacientes a los que se les realizó un lavado terapéutico durante el curso de su enfermedad. Este estudio también muestra que el número promedio de lavados es dos y que el 70% de los pa-

cientes recibieron el tratamiento dentro de los primeros cinco años del diagnóstico. El tiempo medio de duración del beneficio clínico del lavado fue 15 meses. No hay datos precisos sobre la utilidad del procedimiento en la prevención de complicaciones. Algunas complicaciones de la terapia son hipoxemia, hidroneumotórax, neumonía, entre otros. Se recomienda no realizar el procedimiento si hay una infección pulmonar activa concomitante por los riesgos mencionados.

La terapia para las formas congénitas es de soporte, y para las formas secundarias incluye el manejo de la causa subyacente.

Se han realizado algunos estudios utilizando GM-CSF (25) en forma subcutánea mostrando una efectividad clínica del 48% (IC 95% 26 a 70%) en relación a parámetros sintomáticos, fisiológicos y radiográficos; sin embargo la respuesta es menor a la observada con los lavados terapéuticos y se debe evaluar a la luz de la historia natural de la enfermedad y de los reportes informados de remisión total de la enfermedad hasta en el 10% de los pacientes.

Los pacientes con proteinosis alveolar son susceptibles a infecciones por diversos microorganismos, incluidos gérmenes respiratorios típicos bacterianos, y hasta en el 13% de los casos gérmenes oportunistas (nocardia, criptococcus, entre otros). Algunas series reportan el aislamiento de mycobacterias atípicas en el líquido de 42% de pacientes que recibieron lavado terapéutico entre 1984 y 1992 (26). Esto debe conducir a la búsqueda exhaustiva de procesos infecciosos concomitantes, dada la posibilidad de compromiso sistémico, en relación con un posible defecto funcional en las líneas de defensa celulares (27).

Los afectados por esta patología pueden estar dentro de tres categorías clínicas: Estable pero con síntomas persistentes, deterioro progresivo o mejoría espontánea. Un análisis retrospectivo de 303 casos (5) muestra mejoría significativa espontánea en el 8% de los pacientes. La tasa de supervivencia a cinco años es del 75%. El 72% de las muertes en esta revisión son secundarias directamente a falla respiratoria por proteinosis alveolar y el 20% por infecciones no controladas, por lo que se insiste siempre en la búsqueda de agentes infecciosos si la clínica lo amerita.

CONCLUSIONES

La proteinosis alveolar pulmonar es una entidad con un amplio espectro clínico, y con algunos hallazgos imagenológicos que en unión a el lavado broncoalveolar, y biopsia transbronquial, permite el diagnóstico en el 75% de los casos. Se han realizado importantes avan-

ces en el entendimiento de las formas primarias de la entidad, lo que ha permitido el desarrollo de técnicas diagnósticas prometedoras así como terapéuticas, las cuales deben ser evaluadas dado su potencial en el enfoque y terapéutica de la entidad.

REFERENCIAS

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-42.
2. Summers Jhon. Pulmonary alveolar proteinosis. Review of the literature with Follow up studies and report of two new cases. *California Medicine*. Junio 1966: 104.
3. Huzair I, Kavura S. Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15(5): 491-8.
4. Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999; 1: 75-8.
5. Seymour J and Presneill J. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166.
6. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP. Deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406.
7. Nogee LM, Garnier G, Dietz HC et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860.
8. Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J Clin Invest* 1997; 100: 22.
9. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 788-94.
10. Ladeb S, Fleury-Feith J, Escudier E, Tran Van Nhieu J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Secondary alveolar proteinosis in cancer patients. *Support Care Cancer* 1996; 4: 420-6.
11. Keller CA, Frost A, Cagle PT, Abraham JL. Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. *Chest* 1995; 108: 277-80.
12. 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: 752-62.
13. Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, et al. Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax* 2003; 58: 252-7.
14. Bonfield TL, Thomassen MJ, Farver CF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma regulates the expression of alveolar macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol* 2008; 181: 235-242.

15. Ghio AJ, Stonehuerner JG, Richards JH, et al. Iron homeostasis and oxidative stress in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a case-control study. *Respir Res* 2008; 9: 10.
16. Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis: clinical observation of 68 patients in Japan. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33: 835-45.
17. Fountain FF Jr. Lactate dehydrogenase isoenzymes in alveolar proteinosis. *JAMA* 1969; 210: 1283.
18. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and an update. *Chest* 1997; 111: 460-6.
19. Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997; 111: 989-95.
20. Johkoh T, Itoh H, Muller NL, et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999; 211:1 55-60
20. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658-62
21. Ramirez J, Kieffer RF Jr, Ball WC Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-28.
22. Ramirez J. Bronchopulmonary lavage. New techniques and observations. *Dis Chest* 1966; 50: 581-8.
23. Rogers RM, Tantum KR. Bronchopulmonary lavage. A 'new' approach to old problems. *Med Clin North Am* 1970; 54: 755-71.
24. Rogers RM, Levin DC, Gray BA, et al. Physiologic effects of bronchopulmonary lavage in alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 255-64
25. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524-31
26. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of Mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 103-9.
27. Uchida K, Beck D, et al. GM-CSF Autoantibodies and Neutrophil Dysfunction in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Eng J Med* 2007; 356: 567