

# Proteinosis alveolar pulmonar asociada a lupus eritematoso sistémico

## *Alveolar proteinosis associated with systemic lupus erythematosus*

Jorge Luis Duque<sup>(1)</sup>; Verónica Ospina<sup>(2)</sup>; Jairo David Torres<sup>(2)</sup>; Juan Manuel Chamorro<sup>(2)</sup>; Juan Pablo Sánchez<sup>(2)</sup>

### RESUMEN

Estamos presentando el caso de una paciente de 47 años, sin antecedentes importantes, que empezó un cuadro clínico de manifestaciones respiratorias inespecíficas, curso por varios años por distintos servicios de salud sin un diagnóstico específico, y que pocos meses después de ser diagnosticada con Proteinosis Alveolar Pulmonar PAP mediante biopsia pulmonar, presenta anticuerpos positivos para lupus eritematoso sistémico.

**Palabras clave:** proteinosis alveolar, lupus.

### ABSTRACT

We are presenting the case of a 47 years old patient, without any important antecedent, which began with the clinical square of inespecific respiratory manifestations, coursed through many years across different health services without a specific diagnose, and few months post PAP diagnose with pulmonary biopsy, presented positive antibodies of systemic lupus erythematosus.

**Key Words:** Alveolar proteinosis, lupus.

*Rev. Colomb. Neumol. 2008; 20(2): 53-57*

### INTRODUCCIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una rara enfermedad de origen desconocido, caracterizada por el depósito de material fosfolipoproteínico PAS positivo que se cree es derivado del surfactante, en el espacio alveolar (1). Fue descrita por primera vez en 1958 por Rosen et al, y hasta el año 2005 aproximadamente solo 500 casos habían sido publicados con una incidencia de 0,36 y prevalectía de 3,70 casos por millón de habitantes anualmente (2). Aunque puede encontrarse desde la lactancia, generalmente ocurre entre los 20 y 50 años con predominio de varones (relación 2:1) (3) y en un 72 % con historial de tabaquismo (4).

La PAP se clasifica, de acuerdo con el momento de su aparición en: *congénita, infantil y adulta*. Las formas *congénita e infantil* tienen un curso severo y

rápido progresivo, que conduce a la insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La forma *adulta* tiene un curso más moderado, que evoluciona por cuadros repetidos de procesos «infecciosos respiratorios» (5) que son causados principalmente por organismos patógenos oportunistas, que dan cuenta del 18% de los reportes de muertes atribuidas a la PAP (6). Otra forma de clasificación divide la PAP en primaria y secundaria, (5) donde más del 90% de los casos en adultos es primario y el 10% restante es secundario a causas inmunológicas y/o hematológicas (7).

Se ha observado que una alta proporción de pacientes con PAP tiene títulos elevados de un anticuerpo contra el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en plasma, de modo que se ha propuesto que el mecanismo de la

(1) Universidad del Quindío. Armenia, Quindío.

(2) Estudiantes de Medicina, Universidad del Quindío. Armenia, Quindío.

**Correspondencia:** Dr. Jorge Luis Duque Valencia, Correo electrónico: jorgeluis.duque@telecom.com.co. Carrera 18 número 50-08 Esquina, Clínica del Sur IPS, Teléfonos: 7471584, 7472767, Armenia, Quindío.

Recibido: Abril 2008. Aceptado: Junio 2008.

enfermedad sería una interferencia en la regulación del recambio de lipoproteína alveolar por el GM-CSF que es consecuencia de la acumulación masiva de material tipo surfactante en el espacio alveolar (6).

Entre los síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico se encuentran disnea y tos (79%), el examen físico revela estertores crepitantes en 50%, sibilancias en 25% y cianosis en 21%. La espirometría revela diferentes grados de defectos ventilatorios restrictivos. Se evidencia también desproporcionada disminución de la capacidad de difusión de CO<sub>2</sub>, lo que traduce en los gases arteriales una leve hipoxemia con gradiente aumentada (8). Se describe elevación de la LDH en el 82% de los pacientes sin haberse comprobado como útil predictor de supervivencia, apuntándose sin embargo que varias mediciones de la LDH en casos individuales pueden ser útiles como indicadores de actividad de la enfermedad. También están descritos niveles séricos elevados de antígeno carcinoembrionario, señalándose útiles como marcadores de severidad (2). La radiografía simple de tórax no suele resultar muy útil para su diagnóstico pues sus hallazgos pueden ser indistinguibles de otras enfermedades respiratorias, en contraparte ciertos hallazgos de la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) sugieren esta patología: áreas dispersas de atenuación alveolar en «ground-glass» o vidrio deslustrado con superposición de un engrosamiento liso lineal septal inter e intralobular conocido como patrón «crazy-paving» o «en empedrado» son muy características de la PAP (1).

Aunque el patrón en empedrado es una característica que se puede observar en otras patologías, como: infecciones, neoplasias, enfermedades idiopáticas, enfermedades inhalatorias, enfermedades sanguíneas, entre otras; la localización, otros hallazgos radiológicos acompañantes y la historia de presentación clínica del paciente pueden ser útiles para aproximar el diagnóstico.

El diagnóstico definitivo de PAP se realiza mediante lavado broncoalveolar (BAL) o biopsia de pulmón abierta o transbronquial. El lavado pulmonar total ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la PAP (3). Falta determinar la eficacia del tratamiento con el GM-CSF aunque podría ser una alternativa valiosa al lavado pulmonar total en casos en que éste haya fallado o no se encuentre disponible (6).

## PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 47 años, sexo femenino, mestiza. Cuadro clínico que evoluciona desde 2003, caracterizado por tos seca, paroxística que luego provoca hemoptisis; concomitantemente refirió disnea de grandes es-

fuerzos. Presentaba eventualmente episodios febriles y síntomas constitucionales. Posteriormente aparecieron lesiones micropapulosas, algunas pruriginosas, vesiculosas, hipercrómicas, principalmente en las extremidades. Negaba antecedentes personales importantes. Antecedentes ginecológicos G2P2 Ao.

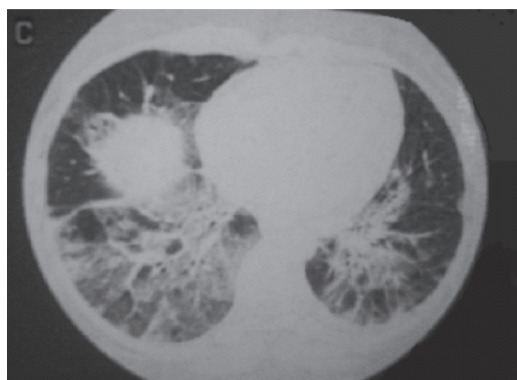
A la inspección general se encontró hipocratismo digital como único dato relevante, la expansibilidad torácica se encontró muy disminuida y la auscultación pulmonar reveló estertores finos tipo «crujido», bibasales, de predominio inspiratorio.

Múltiples consultas médicas, tratamientos varios entre los que se destacan, antihistamínicos, corticoides, broncodilatadores, terapias ordenadas por empíricos y múltiples exámenes. Siempre con persistencia de la tos, predominantemente seca y disnea de gran esfuerzo.

La hematología solamente reveló anemia normocítica normocrómica, y trombocitopenia (80.000) no persistentes, el BK de esputo ha sido negativo en varias ocasiones, los rayos X de tórax mostraron un patrón intersticio-alveolar difuso, de predominio bibasal, en ambos campos pulmonares, al TAC de tórax reveló el típico patrón de crazy paving pero todavía no se determinó ningún diagnóstico. La espirometría determinó un patrón restrictivo y los anticuerpos antinucleares fueron inicialmente negativos.

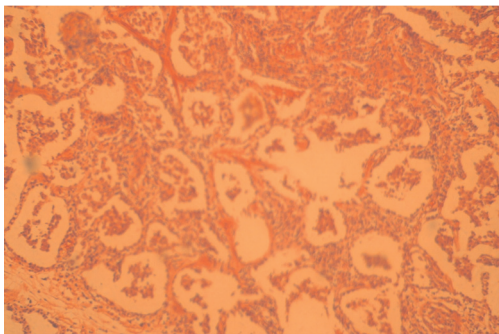
También se realizaron múltiples fibrobronoscopias revelando cambios inflamatorios crónicos inespecíficos y las muestras obtenidas para citología, BK de esputos, cultivos, KOH negativos.

En el 2007 es sometida a biopsia pulmonar a cielo abierto con lo cual se establece el diagnóstico de Proteinosis Alveolar. Desde entonces se le realizan periódicos lavados bronquiales y tratamiento naturista (Factor Transfer).

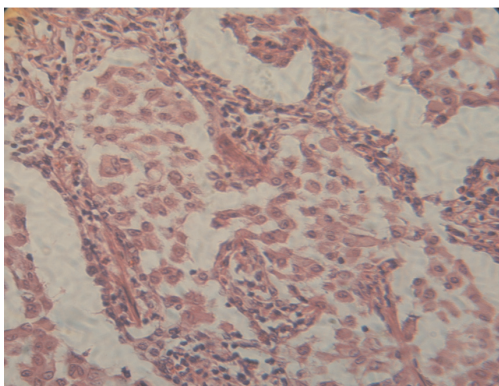


**Figura 1.** TAC pulmonar donde se puede apreciar el patrón «crazy paving»

Recientemente, después de su diagnóstico se vuelven a tomar anticuerpos antinucleares que reportaron reactivo con títulos de 1:5210 y patrón moteado, C3 118 mg/dL (normal 90-180), C4 6 mg/dL (normal 10-40), revelando la posibilidad de LES.



**Figura 2.** Biopsia pulmonar que muestra principalmente infiltrado celular y proteináceo dentro del espacio alveolar. HE 10X.



**Figura 3.** Biopsia pulmonar para resaltar el infiltrado alveolar notándose la presencia de neumocitos tipo II en el infiltrado. HE 40X.

Actualmente su estado general es bueno y persiste la disnea a grandes esfuerzos, con tos esporádica como únicos síntomas.

## DISCUSIÓN

Haremos un breve análisis del caso utilizando un poco herramientas del método hipotético deductivo.

### Paso 1: Resumen de datos positivos

Paciente de sexo femenino, 42 años de edad, cuadro crónico, síntomas respiratorios como tos predominantemente seca, en una ocasión hemoptóica, disnea de gran de esfuerzo que progresa lentamente, acropaquia, episodios de cuadros febriles y síntomas constitucionales que remiten con poco tratamiento, poca respuesta a manejo sintomático. Examen físico

en donde priman la acropaquia leve pero evoluciona y los hallazgos restrictivos pulmonares con auscultación de «crujidos», hipoventilación bibasal. No antecedentes de fumadora, ni contacto con TBC. No hay progreso sustancial en los cambios físicos, es decir, patología muy lenta.

### Paso 2: Agrupación por signos, síntomas o síndromes.

Podemos en este apartado tomar los síntomas o signos independientes y/o agruparlos por síndromes principales, entonces se destacan en este paciente: tos crónica o sintomático respiratorio, hemoptisis, acropaquia, síndrome febril con manifestaciones respiratorias, disnea crónica, síndrome constitucional con manifestaciones respiratorias y síndrome de neumopatía restrictiva.

### Paso 3: Enumeramos las enfermedades que producen los síntomas y síndromes.

**Sintomático respiratorio:** TBC, EPOC, micosis pulmonar, bronquiectasias, neoplasia pulmonar, absceso pulmonar, EPID.

**Hemoptisis:** Las mismas, más patología cardiovascular, ej: estenosis mitral, tromboembolismo pulmonar.

**Disnea crónica:** Las mismas más patologías cardiovasculares ej: ICC.

**Síndrome febril con manifestaciones respiratorias:** Enf. Infecciosa como neumonía, tuberculosis, micosis pulmonar, absceso pulmonar, bronquiectasia y no infecciosa como neoplasia pulmonar, colagenosis y otras EPID (ej: proteinosis alveolar).

**Síndrome constitucional con manifestaciones respiratorias:** Tuberculosis, micosis, neoplasia pulmonar, EPID, absceso pulmonar, bronquiectasia pulmonar.

**Síndrome neumopatía restrictiva:** EPID, tuberculosis, micosis pulmonar.

### Paso 4: Extraemos las patologías comunes a la mayoría de los síndromes o síntomas y que expliquen más probablemente el cuadro del paciente.

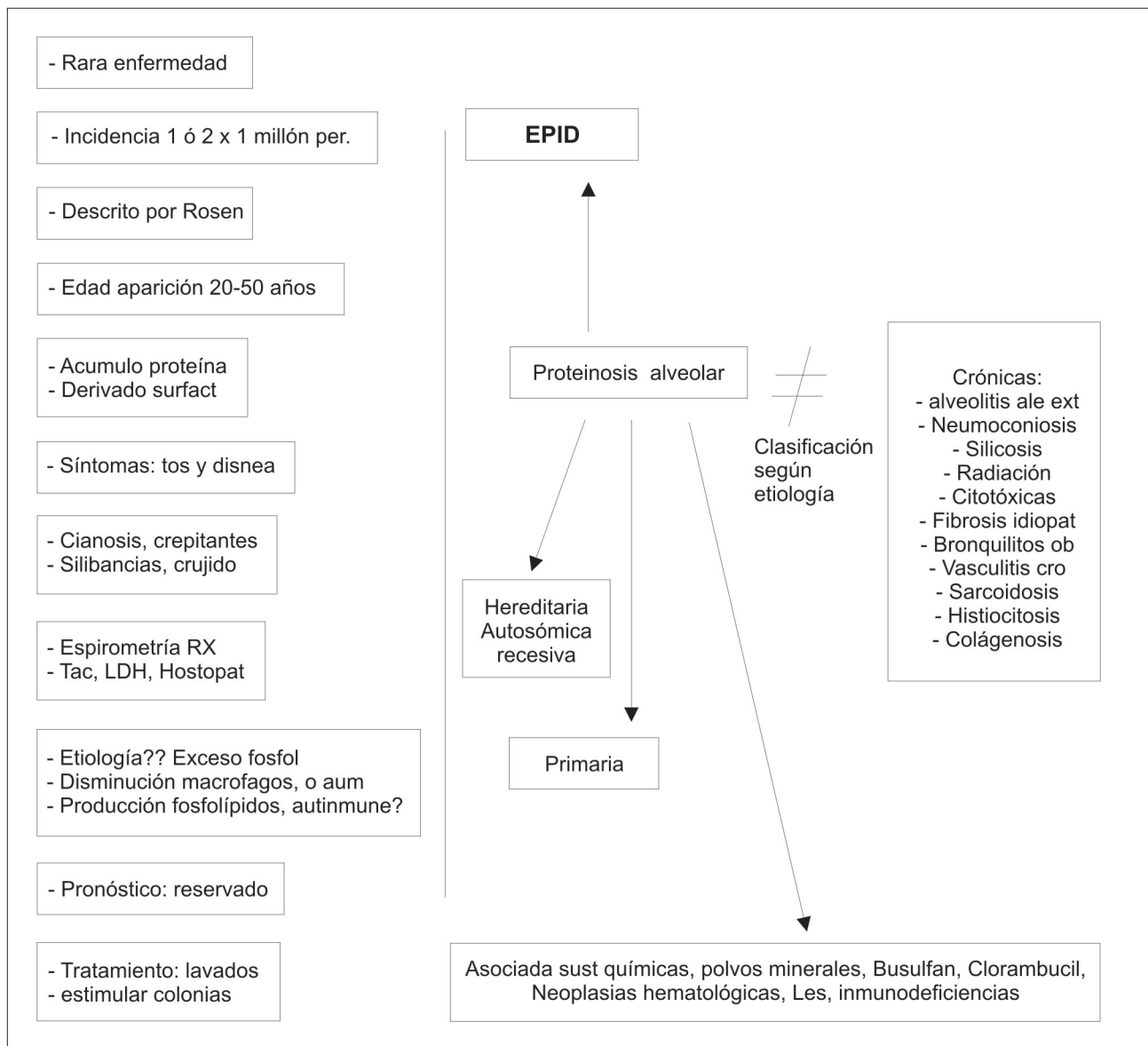
Tuberculosis, micosis pulmonar, neoplasia pulmonar, colagenosis y EPID. Aquí hacemos las siguientes consideraciones; si fuera una patología cróni-

ca tipo tuberculosis o micosis, absceso pulmonar o neoplasia pulmonar sin tratamiento específico, la paciente tendría un notorio deterioro de su condición general e incluso la muerte; su cuadro sería progresivo y no en períodos de crisis y remisión, sin tratamiento específico como el de esta paciente. Por lo anterior nos inclinaríamos a pensar en patologías tipo EPID (En las que cabría pensar en muchas como colagenosis, fibrosis pulmonar, proteinosis alveolar, etc).

aproximarían al diagnóstico específico. Se tomó varias veces cuadro hemático y se encontró en dos ocasiones trombocitopenia que mejoraba sin tratamiento. Dicho resultado estaría a favor de enfermedad autoinmune tipo LES, pero no tenemos más criterios del mismo. No apareció anemia, lo que estaría a favor de enfermedad infecciosa o neoplásica crónica. No hubo cambios en leucocitos. Se tomaron en varias ocasiones BK de esputo con cultivos, lo que con una buena posibilidad puede descartar la tuberculosis. Se tomaron rayos X de tórax que mostraron cambios intersticiales predominantemente bilaterales y basales, lo que está a favor de patología tipo EPID, ejemplo proteinosis alveolar. Igualmente el examen inicial de

**Paso 5: Correlación clínico paraclínico.**

De acuerdo a las consideraciones diagnósticas anteriores, solicitamos los paraclínicos que más nos



MENTEFACTO CONCEPTUAL PROTEINOSIS ALVEOLAR

fibrobroncoscopia no mostró hallazgos directos específicos en el examen citológico ni bacteriológico. La espirometría, aunque no es un examen específico de alguna patología, nos mostró patrón restrictivo, lo que está a favor de enfermedad tipo EPID. La TAC de tórax mostró cambios tipo vidrio deslustrado, con superposición de un engrosamiento liso lineal septal inter e intralobular, conocido como patrón de enfermedad pulmonar intersticial difusa tipo proteinosis alveolar. Con esta posibilidad queda hacer la biopsia pulmonar a cielo abierto, la cual confirma el diagnóstico de PAP. La posibilidad mayor es que sea de origen idiopático pero existe también la posibilidad de pensar en enfermedad secundaria a otra patología, ejemplo colagenosis (a favor de la cual está el síndrome febril prolongado, las artralgias, la trombocitopenia y las remisiones) y la cual se confirma con la presencia de anticuerpos antinucleares con patrón moteado y títulos altos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. de Arriba C, Antón C, Arreche E, Lorente MP. Pulmonary alveolar proteinosis and crazy paving pattern in high resolution CT. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29: 127-130.
2. Blanco Pérez JJ, Vásquez A, Montero MC. Proteinosis alveolar pulmonar causante de poliglobulia. *Rev Patol Respir* 2005; 8: 32-33.
3. Morgan C. The benefits of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 503-505.
4. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Mechanisms of disease: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Eng J Med* 2003; 349: 2527-2539.
5. Cabrera H, Epinosa E, Plasencia A, Hernández C, Losada R, et al. Proteinosis alveolar pulmonar en pacientes hematológicos. Reporte de dos casos. *Revista Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999; 15: 221-226.
6. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, et al. GM-CSF Autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Eng J Med* 2007; 356: 567-579.
7. Mejía A, Delfino A, Suárez L, Estrada G, Gaxiola G, Carrillo R. Proteinosis alveolar pulmonar. *Revista Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax* 2006; 65 (sup 3): 15-23.
8. Portugal J, Torres E, Díaz F, Monauro C. Proteinosis Alveolar Pulmonar. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 2000; 13: 47-51.