

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

LUCILA A. PENSA¹, MARTÍN R. SOLERNO¹, SILVIA RAUSCH²,
PATRICIA K. ARUJ³, ALEJANDRO R. GRINBERG¹

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Anatomía Patológica, ³Servicio de Neumonología Clínica,
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Buenos Aires, Argentina

Resumen La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad pulmonar difusa, infrecuente, secundaria a una alteración en la homeostasis del surfactante. Se presenta el caso de una mujer de 69 años que ingresó a sala de internación por disnea progresiva hasta clase funcional III, de tres meses de evolución, asociada a tos no productiva. Se constató insuficiencia respiratoria tipo I. Como hallazgos en tomografía de tórax se evidenció engrosamiento del intersticio pulmonar intra e interlobulillar, opacidades en vidrio esmerilado y áreas con tendencia a la consolidación bilateral. Se realizó biopsia pulmonar con diagnóstico histológico de PAP y se efectuó tratamiento con lavado pulmonar total, logrando mejoría clínica. Se destaca la necesidad de tener presente diagnósticos diferenciales de insuficiencia respiratoria e infiltrados pulmonares en el contexto de la pandemia por COVID-19, incluidas las entidades muy poco prevalentes como lo es la PAP.

Palabras clave: proteinosis alveolar pulmonar, surfactante, macrófago, lavado pulmonar

Abstract *Pulmonary alveolar proteinosis.* Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare, diffuse pulmonary disease due to abnormal surfactant homeostasis. We present the case of a 69-year-old woman who was admitted to the hospital for progressive dyspnea with marked limitation in activity, and non-productive cough, of three months of evolution. Type I respiratory failure was confirmed. Chest tomography findings were interlobular and intralobular septal thickening, ground glass opacities and bilateral consolidation. Histological diagnosis was made and whole-lung lavage was performed with clinical improvement. We highlight the need to keep in mind differential diagnoses of respiratory failure and pulmonary infiltrates during COVID-19 pandemic, even rare entities such as PAP.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, surfactant, macrophage, pulmonary lavage

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) está caracterizada por acumulación de material lipoproteínico en los alvéolos y macrófagos alveolares, secundaria a una alteración en la homeostasis del surfactante. Se presenta más frecuentemente con disnea progresiva y tos. En las imágenes tomográficas suelen hallarse infiltrados en vidrio esmerilado con patrón de empedrado. El diagnóstico se basa en la historia clínica, los hallazgos tomográficos, el lavado broncoalveolar y, en ocasiones, biopsia de pulmón. El tratamiento más utilizado consiste en el lavado pulmonar total (LPT). La evolución varía desde la resolución espontánea hasta la progresión a falla respiratoria. Se presenta el caso de una paciente con insuficiencia respiratoria y diagnóstico anatomopatológico de PAP a la cual se le realizó LPT con mejoría clínica. El objetivo

de la presentación es la difusión de una entidad poco prevalente, que fue diagnosticada en el contexto de la pandemia por COVID-19.

Caso clínico

Mujer de 69 años, hipertensa, obesa, con antecedente de anemia ferropénica, ingresó por disnea progresiva de tres meses de evolución de clase funcional II a III, astenia y tos no productiva. Al ingreso presentó taquipnea y disnea CF IV con habla entrecortada. Se auscultó disminución del murmullo vesicular bibasal y crepitantes finos en campos medios bilaterales. Se obtuvieron los siguientes resultados de los análisis de laboratorio: anemia ferropénica, VSG de 46 mm/h, PCR de 14.4 mg/dl (VN < 0.5 mg/dl), LDH de 280 U/l (VN 125-220 U/l); gases en sangre arterial con pO₂ 68 mmHg, pCO₂ 42 mmHg, saturación 90% (FIO₂ 0.21). El proteinograma electroforético mostró aumento policlonal de fracción gamma. FAN, anti ADN y látex para artritis reumatoidea resultaron negativos. Las serologías para HBV, HCV, HIV fueron no reactivas. Los hemocultivos y la PCR para SARS-Cov-2 fueron negativos. En la tomografía de tórax sin contraste se observó engrosamiento del intersticio intra e interlobulillar, opacidades parcheadas en vidrio esmerilado y áreas con tendencia a la consolidación a predominio del lado derecho (Fig. 1). Se realizó biopsia de lóbulos superior e inferior derecho por videotoracoscopia,

Recibido: 20-VIII-2020

Aceptado: 11-XI-2020

Dirección postal: Lucila A. Pensa, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Av. Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina

e-mail: lucilapensa@gmail.com

obteniéndose cultivos negativos. En la anatomía patológica se observaron espacios alveolares ocupados por un material acelular, amorfo, eosinófilo que se reforzaba con tinción de PAS, macrófagos intra-alveolares con citoplasma de aspecto espumoso, hallazgos compatibles con proteinosis alveolar pulmonar (Fig. 2).

Se indicó LPT, con aspiración de líquido lechoso, turbio. Se extubó luego de 24 horas. Evolucionó sin requerimientos de oxígeno luego de 3 días de haber realizado el tratamiento por lo que se decidió externación. Luego de 6 meses del diagnóstico, continúa en seguimiento ambulatorio.

Fig. 1.– Tomografía computarizada de tórax, corte axial. Áreas con engrosamiento intersticial, patrón en empedrado a predominio del lado derecho

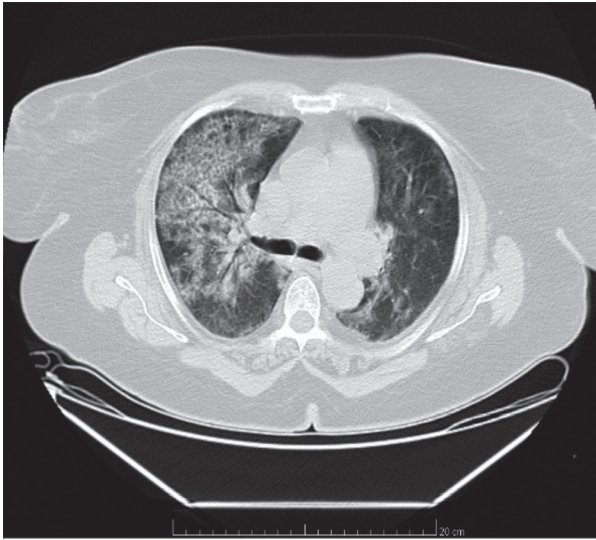
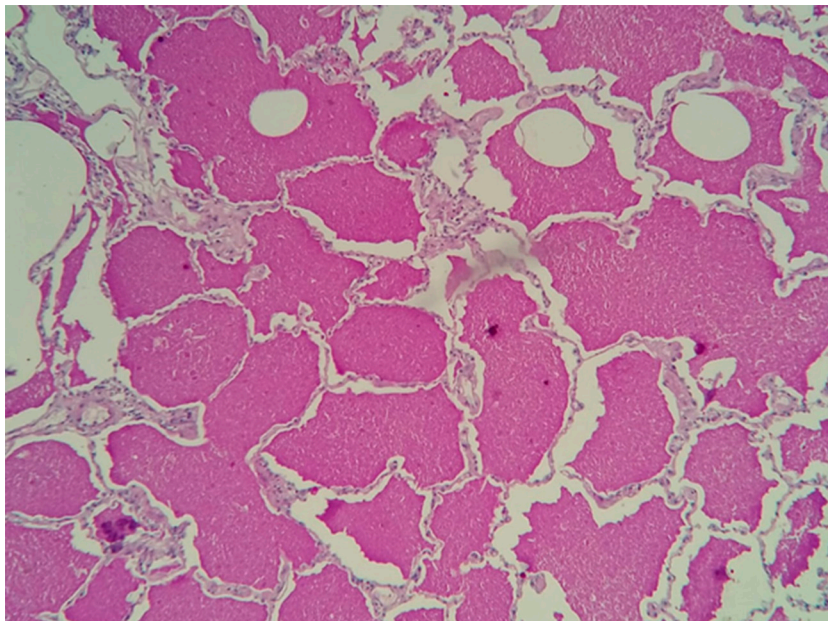


Fig. 2.– PAS 100X. Luces alveolares ocupadas por material granular PAS+



Discusión

La PAP es una enfermedad pulmonar difusa que resulta de la acumulación de material lipoproteínico en los alvéolos y macrófagos alveolares, secundaria a una homeostasis anormal del surfactante, producto de un desequilibrio entre la producción y la eliminación del mismo¹⁻⁹. De acuerdo al mecanismo patogénico involucrado se clasifica en: primaria, caracterizada por la alteración en la señalización de la vía del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que altera el funcionamiento de los macrófagos y puede ser autoinmune (presencia de autoanticuerpos anti GM-CSF) o hereditaria (mutaciones que codifican subunidades del receptor GM-CSF); secundaria a una enfermedad sistémica subyacente (síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, linfoma, mieloma múltiple, adenocarcinoma de pulmón, melanoma, enfermedades infecciosas) o exposiciones a tóxicos inhalados; congénita, caracterizada por mutaciones que alteran la producción o función del surfactante^{2, 3, 9}.

Se ha informado que la prevalencia es de 3.7 a 40 casos por millón dependiendo del país^{2, 4, 5}. El 90% de los casos corresponden a PAP autoinmune. A diferencia del caso presentado, es más usual en el sexo masculino con una relación 2:1^{1, 2} y más frecuentemente entre la tercera y sexta década, con mediana de 51 años^{1, 9}.

Coincidente con las manifestaciones clínicas de nuestra paciente, la PAP se presenta con disnea de esfuerzo, tos seca, fatiga, y pérdida de peso, aunque alrededor de un tercio de los pacientes pueden ser asintomáticos⁴⁻⁶. En

PAP secundaria asociada a otras enfermedades es frecuente la presencia de fiebre³. En imágenes tomográficas suelen hallarse infiltrados bilaterales en vidrio esmerilado en regiones inferiores, de distribución perihiliar o difusas, y patrón en empedrado². Los hallazgos tomográficos en nuestra paciente se encuentran entre los más frecuentemente descritos en la PAP.

El diagnóstico se basa en una historia clínica compatible, imágenes tomográficas típicas, lavado broncoalveolar con líquido de aspecto lechoso, turbio y espeso, y citología con tinción positiva de PAS^{1,2,6}. La biopsia de pulmón (no siempre necesaria para el diagnóstico) muestra alvéolos ocupados por material acelular, amorfo, eosinófilo que se refuerza con tinción de PAS y macrófagos intra-alveolares con citoplasma de aspecto espumoso¹. El diagnóstico de PAP autoinmune se realiza con el dosaje de anticuerpos anti GM-CSF en suero o en el lavado broncoalveolar^{7,9}. En nuestro caso no contamos con la posibilidad de dosaje de anticuerpos anti GM-CSF en el país, y debido a la pandemia por COVID-19 nos vimos imposibilitados de enviar la muestra al exterior para su procesamiento, por lo que, aun habiendo descartado causas secundarias, carecemos de diagnóstico etiológico de PAP. La decisión de realizar la biopsia pulmonar como estrategia diagnóstica se debió a que la sospecha inicial era la presencia de una enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa.

Entre los diagnósticos diferenciales figuran afecciones con manifestaciones clínicas y radiológicas similares, como son las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, micoplasmas, y enfermedades no infecciosas, como edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía organizada y neumonía intersticial usual, entre otras.

El tratamiento estándar es el LPT único o periódico que consiste en intubación selectiva, instilación y reabsorción repetida de solución salina para la remoción del surfactante acumulado^{1,5,9}. La supervivencia a los cinco años con LPT asciende al 95%⁴. Las complicaciones descritas vinculadas al procedimiento son hipotermia, neumotórax, fiebre e hipoxia^{1,5}.

El beneficio terapéutico de análogos de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) inhalado o subcutáneo sigue siendo objeto de estudio. Se describe en algunas publicaciones una respuesta clínica favorable de entre el 50-60%^{1,8}. Un reciente ensayo clínico doble ciego con 64 pacientes en el que se comparó tratamiento con GM-CSF inhalado y placebo demostró mejoría modesta del intercambio gaseoso sin beneficio clínico evidente¹⁰. El uso de corticoides estaría reservado solo para los casos de PAP secundaria a procesos que lo

requieran¹. Se plantea el uso de rituximab para reducir los anticuerpos anti GM-CSF, si bien con resultados prometedores aún sin estudios de eficacia y seguridad^{1,2,5}. La historia natural del PAP autoinmune puede ser: mejoría espontánea (5-7%), síntomas persistentes sin peoría, o progresión hasta falla respiratoria⁶. La supervivencia a los cinco años sin tratamiento es entre 70% y 85%⁶. El pronóstico de la PAP secundaria es marcadamente peor, con una supervivencia del 40% a los dos años⁶. Nuestra paciente se encuentra en seguimiento ambulatorio, con persistencia de disnea de esfuerzo, y ausencia de disnea en reposo, sin desaturación.

Como conclusión y en contexto de la pandemia por COVID-19, destacamos la importancia de pensar en otras entidades respiratorias con cuadros clínicos y radiológicos semejantes a la infección por el nuevo coronavirus.

Agradecimientos: Al Dr. Fernando Abdala, Servicio de Cirugía Torácica del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, por su participación en el tratamiento de la paciente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 554–65.
2. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5:16.
3. Chung JH, Sudhakar JP, Myerson DH, Godwin D. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a confusing and potentially serious complication of hematologic malignancy. *J Thorac Imaging* 2009; 24:115-8.
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: 752–62.
5. Borie R, Danel C, Debray M-P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Europ Respir Rev* 2011; 20: 98-107.
6. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin Chest Med* 2016; 37: 431-40.
7. Bonfield TL, Russell D, Burgess S, Malur A, Kavuru MS, Thomassen MJ. Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 481-6.
8. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006; 130: 227–37.
9. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe* 2020; 16:200018.
10. Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2019; 381: 923-32.