

DOI: <https://doi.org/10.18359/rmed.5306>



Manifestaciones de la proteinosis alveolar: descripción de un caso y revisión de la literatura*

Luisa Fernanda Enciso^a ■ Andrés Felipe Herrera Ortiz^b ■ Carlos Agudelo^c
■ Dulce María Villalobos^d

Resumen: la proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad poco frecuente que compromete el intersticio pulmonar de forma difusa, con acumulo de surfactante pulmonar y obstrucción alveolar, que puede resultar en insuficiencia respiratoria. A continuación, se describe el caso de un paciente masculino de 32 años de edad, residente en Bogotá, Colombia, que ingresa por presentar deterioro de clase funcional progresiva con requerimiento de oxígeno suplementario, hallazgos al examen físico de ingreso consistentes con estertores finos bibasales junto con acropaquias. Se realiza tomografía computarizada (TAC) de tórax y se evidencia “patrón empedrado” junto a estudio broncoscópico con citología de lavado broncoalveolar con abundante contenido proteico en compañía de macrófagos con tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) positivo, y anticuerpos anti-GM-CSF positivos. Por esta razón se efectúa el diagnóstico de proteinosis alveolar y posteriormente se procede a realizar lavado pulmonar total. El paciente presenta mejoría de la oxigenación y, por tanto, se da egreso. Dada la escasez de estudios en Colombia sobre PAP, se decide realizar la descripción de un caso y revisar la literatura.

Palabras clave: lavado broncoalveolar; proteinosis pulmonar alveolar; disnea; revisión de la literatura; espirometría

Recibido: 10/01/2022 **Aceptado:** 31/05/2023 **Disponible en línea:** 10/11/2023

Cómo citar: Enciso Bahamón, L. F., Herrera Ortiz, A. F., Agudelo, C., & Villalobos, D. M. (2023). Manifestaciones de la proteinosis alveolar: descripción de un caso y revisión de la literatura. *Revista Med*, 30(2), 91-98. <https://doi.org/10.18359/rmed.5306>

* Reporte de caso

a Internista Neumóloga, Universidad Militar. MD por la Universidad Militar. Neumóloga por la Universidad Militar, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: luisaenciso@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5152-0255>

b Residente de Radiología en la Fundación Santa Fe de Bogotá. MD por la Universidad El Bosque. Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: afherreraor@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0647-8745>

c Residente de Medicina Interna en la Universidad El Bosque. MD por la Universidad El Bosque. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: Cdagudelo92@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2179-6257>

d Residente de Ginecología en la Universidad de Cartagena. MD por la Universidad El Bosque. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: dvillalobol@unicartagena.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0608-7424>

Manifestations of Alveolar Proteinosis: Case Description and Literature Review

Abstract: Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) is a rare disease that affects the lung interstitium diffusely, leading to the accumulation of pulmonary surfactant and alveolar obstruction, which can result in respiratory failure. Here, we present the case of a 32-year-old male patient from Bogotá, Colombia, who was admitted due to progressive functional class deterioration requiring supplemental oxygen. Physical examination findings at admission included bibasilar fine crackles and acropachy. Chest computed tomography (CT) revealed a “crazy-paving pattern.” Bronchoscopic examination with bronchoalveolar lavage cytology showed abundant proteinaceous material accompanied by macrophages stained positive for Periodic Acid-Schiff (PAS) and positive anti-GM-CSF antibodies. A diagnosis of alveolar proteinosis was made, followed by whole lung lavage. The patient showed improvement in oxygenation and was subsequently discharged. Due to the scarcity of studies on PAP in Colombia, we decided to present this case and review the existing literature.

Keywords: bronchoalveolar lavage; pulmonary alveolar proteinosis; dyspnea; literature review; spirometry

Manifestações da proteinose alveolar: descrição de um caso e revisão da literatura

Resumo: a proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma doença rara que afeta o interstício pulmonar de forma difusa, resultando no acúmulo de surfactante pulmonar e obstrução alveolar, o que pode levar à insuficiência respiratória. Neste artigo, descrevemos o caso de um paciente do sexo masculino, com 32 anos de idade, residente em Bogotá, Colômbia. O paciente foi admitido devido a um agravamento progressivo da classe funcional, necessitando de oxigênio suplementar. Os achados no exame físico incluíam estertores finos bilaterais, além de acropaquias. Uma tomografia computadorizada (TC) de tórax foi realizada, revelando um “padrão empedrado”. Além disso, um estudo broncoscópico foi conduzido, com citologia do lavado broncoalveolar com um conteúdo proteico abundante, bem como macrófagos com coloração de PAS (ácido periódico de Schiff) positiva e anticorpos anti-GM-CSF positivos. Com base nesses achados, foi feito o diagnóstico de proteinose alveolar, e posteriormente, foi realizado um lavado pulmonar total. O paciente apresentou melhora na oxigenação e, portanto, recebeu alta hospitalar. Dado o escasso número de estudos sobre PAP na Colômbia, optou-se por descrever um caso e revisar a literatura.

Palavras-chave: lavado broncoalveolar; proteinose alveolar pulmonar; dispneia; revisão da literatura; espirometria

Introducción

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una patología rara descrita por Rosen, Castleman y Liebow en 1958, caracterizada por una obstrucción alveolar debido al acúmulo de surfactante pulmonar en el espacio alveolar. Su prevalencia oscila entre 3,7 y 40 casos por millón de habitantes (1).

Fisiopatología

El surfactante pulmonar es una sustancia tensoactiva producida y secretada por el neumocito tipo II, que previene el colapso alveolar y defiende al huésped de patógenos microbianos; el macrófago alveolar se encarga de su eliminación para lo que requiere la presencia del factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF) (2).

La enfermedad tiene lugar debido a la formación de anticuerpos antiGM-CSF que se unen con alta afinidad al GM-CSF, bloquean su efecto biológico y dan lugar a macrófagos alveolares disfuncionales, que producen acúmulo de surfactante y desechos celulares dentro del alvéolo (2).

Se conocen tres formas de PAP: la autoinmune que representa el 90 % de los casos y es ocasionada por anticuerpos antiGM-CSF. La secundaria que representa el 4 % de los casos y se origina por efectos tóxicos en los macrófagos producidos por toxinas, exposición ambiental a sílice, cemento, aluminio, talco, trastornos hematológicos, fármacos inmunosupresores e infecciones crónicas (2). Por último, la causa hereditaria que representa el 1 % de las ocurrencias, se presenta por mutaciones en la subunidad alfa o beta del receptor GM-CSF, mutación en SLC7A7, las proteínas B y C y el casete 3 de unión a ATP que son responsables de la regulación del surfactante pulmonar (3).

Manifestaciones clínicas

La PAP es más frecuente en adultos entre 20 y 50 años; sin embargo, puede afectar individuos de cualquier edad, con una relación hombre mujer de 2.6:1 y un predominio en pacientes fumadores en el 70 % de los casos (3, 4). La presentación clínica de la PAP es inespecífica y altamente variable

de acuerdo con estudios realizados en diferentes países (tabla 1) (5, 6, 7).

Tabla 1. Presentación clínica en pacientes con PAP (10)

Síntomas	Frecuencia (% de pacientes)		
Disnea	52	94	67
Tos	23	66	31
Fiebre	1	0	11
Fatiga	0	49	0
Pérdida de peso	0,4	43	0
Asintomático	31	0	5
Estudio	Inoue (5)	Bonella (6)	Campo (7)

Fuente: elaboración propia.

Los pacientes con proteinosis alveolar tienen riesgo aumentado de presentar infecciones oportunistas por nocardia (43 %), mycobacterias (37 %) y hongos (20 %) (8).

El pronóstico de la enfermedad es impredecible. La supervivencia de la PAP autoinmune es del 95 % a 5 años cuando se da manejo con lavado pulmonar total (3). Por su parte, los pacientes con PAP secundaria tienen un tiempo de supervivencia de menos de 15 meses y la causa de muerte se da principalmente por las enfermedades hematológicas subyacentes (33 %), infecciones (25 %), insuficiencia respiratoria y complicaciones hemorrágicas. Hoy en día se sabe que la remisión espontánea ocurre en menos del 10 % de los pacientes (9).

Diagnóstico

Debido a que la presentación clínica de la PAP es inespecífica, el diagnóstico requiere una historia clínica compatible, hallazgos radiológicos típicos, citología de lavado broncoalveolar o biomarcadores (10).

Los hallazgos imagenológicos son sugestivos, pero no son diagnósticos por sí solos: en la radiografía de tórax es característico encontrar opacidades alveolares bilaterales de distribución perihiliar sin broncograma aéreo o “patrón en alas de murciélago”; por otro lado, en la tomografía computarizada (TAC) se espera encontrar el signo del “empedrado” que consiste en un engrosamiento

interlobulillar asociado a opacidades difusas en vidrio esmerilado (9, 11).

El patrón restrictivo en la espirometría es el más común en estos casos; sin embargo, no es necesario para el diagnóstico de PAP. Usualmente no se requieren biopsias para el diagnóstico, pero podrían llegar a ser útiles (10).

Con frecuencia el diagnóstico definitivo se establece con el lavado broncoalveolar en el cual se observa líquido de aspecto lechoso y opaco característico del PAP junto con un examen citológico que evidencia macrófagos grandes, espumosos, con material amorfo que tiñe PAS positivo, con predominio de linfocitos (10).

Recientemente se han venido desarrollando pruebas de anticuerpos IgG antiGM-CSF que se han descrito con sensibilidad y especificidad cercana al 100 % para el diagnóstico de PAP. Esta prueba se realiza mediante Elisa o mediante aglutinación con látex (10). Un nivel de anticuerpos antiGM-CSF de 2,8 microgramos/ml o más es anormal y es compatible con la PAP (12).

Tratamiento

El tratamiento se realiza dependiendo de la gravedad de los síntomas. A los pacientes con disnea leve o asintomáticos se les brinda cuidado de soporte y monitorización de las pruebas de función pulmonar (2).

Para los pacientes con disnea en reposo, PaO₂ menor de 65 mmHg, gradiente alveolo arterial en reposo mayor de 40 mmHg o desaturaciones de oxígeno en la prueba de caminata de 6 minutos está indicado el lavado pulmonar total, procedimiento que se realiza bajo anestesia general con tubo endotraqueal de doble lumen. Se considera que este es el tratamiento de elección como primera línea (10).

Existen terapias alternativas de segunda línea como:

- Reemplazo de GM-CSF

Se ha encontrado que la mejoría después de las inyecciones de GM-CSF es más lenta con respecto al lavado pulmonar estándar, por lo que es una terapia en desuso y en la actualidad es vista como una terapia alternativa (2).

- Terapia de inmunomodulación

La plasmaféresis y el rituximab son terapias alternativas para la PAP refractaria al lavado pulmonar completo (10). Por otro lado, la única terapia probada para la PAP secundaria es el tratamiento de la enfermedad subyacente. También se ha descrito el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas; no obstante, hay pocos estudios que evidencien resolución completa de la PAP secundaria después del trasplante (13).

Por su parte la PAP congénita se puede beneficiar del lavado pulmonar, aunque este no es curativo. Se han realizado estudios con terapia génica en animales y trasplantes de macrófagos pulmonares que dan como resultado la completa resolución de la PAP, pero esta terapia conlleva a riesgos potenciales de enfermedad injerto contra huésped e infecciones oportunistas (14).

La utilización de corticoides puede empeorar el cuadro clínico; por esta razón se debe evitar su uso, en razón a que estimulan aún más la producción de surfactante pulmonar, favorecen su acumulación y aumentan el riesgo de infecciones pulmonares (10).

Reporte de caso

Paciente masculino de 32 años de edad residente en Bogotá, desempleado hace dos años con antecedente de neumopatía crónica sin etiología clara con requerimiento de oxígeno suplementario a bajo flujo hace dos meses. Niega tabaquismo, quien consulta al servicio de urgencias por exacerbación del cuadro hace cinco días consistente en tos sin expectoración, disnea progresiva en el momento clase funcional III/IV asociada a pérdida de peso de 2 kg en los últimos dos meses, sensación de escalofríos, dolor en hemitórax izquierdo no irradiado de intensidad 7/10. Al examen físico de ingreso, paciente con murmullo vesicular disminuido con predominio en hemitórax derecho y crépitos finos en ambas bases pulmonares, afebril, desaturado al ambiente, con acropaquia, sin signos de dificultad respiratoria.

Al ingreso se solicita hemograma con leucocitos: $6300 \times 10^3 \text{ mm}^3$, #neutrófilos: 4020, #linfocitos: 1600, hemoglobina: 17,9 g/dl, hematocrito: 53,2 %,

plaquetas: 315.000 mm³, radiografía de tórax con evidencia de zonas en vidrio esmerilado generalizadas con predominio en hemitórax derecho (figura 1) por lo cual se solicita TAC que evidencia múltiples áreas parcheadas de distribución generalizada de mayor compromiso apical derecho en relación con áreas de vidrio esmerilado asociado a engrosamiento del intersticio interlobulillar que genera patrón en “empedrado” (figura 2).

Se inició manejo con salbutamol 50 microgramos 4 puff cada seis horas, bromuro de ipratropio 2 puff cada seis horas, prednisona 20 mg vo día sin mejoría de la oxigenación, por lo que se

solicitan paraclínicos para estudio de neumopatía crónica (ANAS, p y c ANCAS, factor reumatoideo, VIH, baciloscopias seriadas) cuyos resultados son negativos. Se solicita espirometría (figura 3) con CVF 2400 ml (50,8 %), VEF1: 1950 ml (49,3 %), VEF1/CVF: 80,9 % interpretada como alteración ventilatoria restrictiva moderada sin respuesta al broncodilatador. Ecocardiograma transtorácico con función sistólica biventricular conservada (FEVI 65 %), insuficiencia tricuspídea leve, signos indirectos de hipertensión pulmonar PSAP: 34 mmHg.

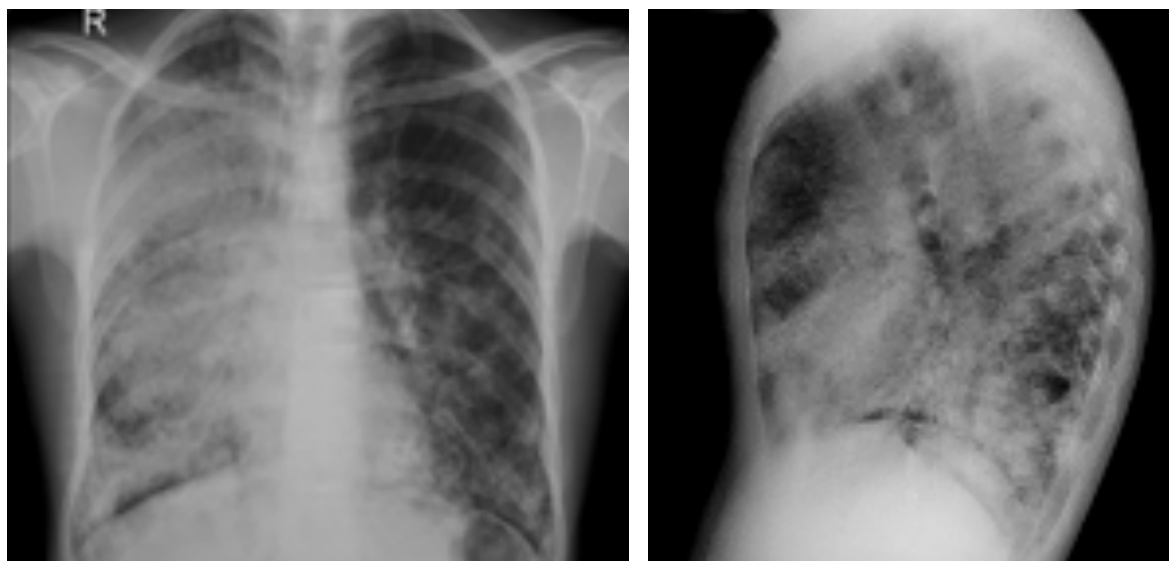


Figura 1. Radiografía de tórax

Fuente: archivo particular.

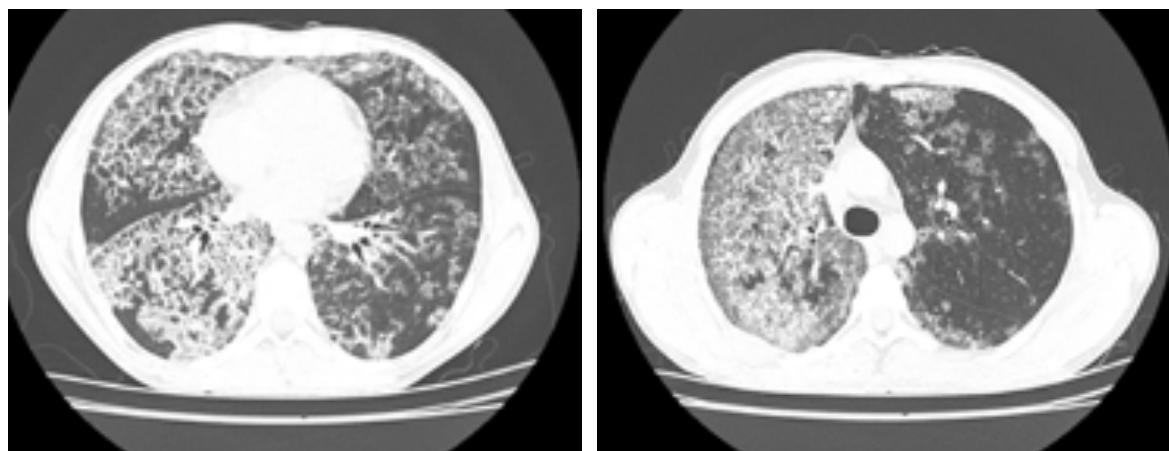


Figura 2. TAC de tórax

Fuente: archivo particular.

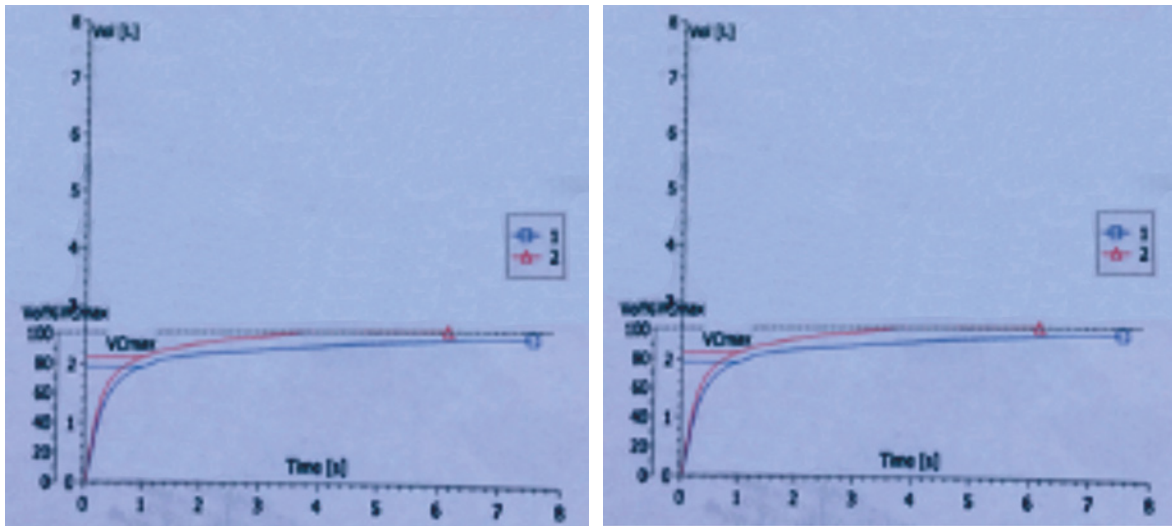


Figura 3. Espirometría

Fuente: archivo particular.

De acuerdo con los resultados paraclínicos quienes sospechan proteinosis alveolar solicitan valoración por neumología por lo cual consideran pertinente la realización de fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar. En la citología evidencian macrófagos, células escamosas y polimorfonucleares sobre un fondo proteináceo junto con cambios por mala preservación, coloraciones especiales: Diff Quick, Ziehl Neelsen, Grocott, PAS positivo. Finalmente, en virtud del contexto de un paciente joven con disnea, deterioro progresivo de la clase funcional sin enfermedad cardiovascular, junto con TAC de tórax con certeza de patrón en “empadrado” y lavado broncoalveolar con presencia de macrófagos con tinción PAS positivo, se realiza el diagnóstico de proteinosis alveolar. Por esta razón se instauro tratamiento con lavados broncoalveolares totales con posterior mejoría de oxigenación, pero con persistencia de requerimiento de oxígeno a bajo flujo por las noches. Al paciente se le da egreso con bromuro de ipratropio 2 puff cada ocho horas y seguimiento ambulatorio por neumología para evaluar progresión de la enfermedad.

Discusión

Se considera que el paciente presentó una PAP probablemente de etiología autoinmune (responsable del 90 % de los casos) debido a que el debut fue

en la edad adulta y la ausencia de antecedentes exposicionales, infecciosos o hematológicos hacen menos probable una etiología congénita o secundaria (2). La ausencia de antecedente tabáquico contrasta con lo descrito en la literatura debido a que este se encuentra presente en el 70 % de los pacientes con PAP (4, 15). Nuestro paciente debutó con una disnea leve de dos meses de evolución con requerimiento de oxígeno suplementario a bajo flujo asociado a pérdida de peso y acropaquias. El hemograma inicial evidenció una poliglobulia secundaria a hipoxemia de larga data, que posteriormente se exacerba presentando tos sin expectoración y dolor torácico, lo cual concuerda con la clínica característica de la PAP (5, 6, 7). La TAC con patrón en “empadrado” y la espirometría con patrón restrictivo son pruebas inespecíficas para el diagnóstico, pero fueron de gran utilidad a la hora de establecer la sospecha clínica inicial de PAP (9, 10, 11), posteriormente confirmada mediante lavado broncoalveolar que evidenciaron macrófagos con material amorfo PAS positivo, tal como está descrito en la literatura (10).

Vale la pena destacar que, dentro de la conducta inicial al ingreso del paciente, la administración de corticoides como la prednisona pudo haber empeorado el cuadro clínico porque estimula la producción de surfactante pulmonar y aumenta el riesgo de infecciones pulmonares concomitantes (10).

Una vez confirmado el diagnóstico de PAP se estableció manejo de primera línea con lavado broncoalveolar total presentando buena evolución clínica sin requerimiento del uso de terapias alternativas.

Conclusiones

La PAP es una condición poco frecuente; sin embargo, es de vital importancia incluirla como diagnóstico diferencial en todo paciente con disnea, tos sin expectoración, TAC con patrón en “empedrado” y espirometría con patrón restrictivo. Teniendo en cuenta la rareza de esta enfermedad es importante descartar previamente patología reumatológica o infecciosa como SARS-CoV-2. Es indiscutible la indudable escasez de estudios que involucren a pacientes con PAP, por lo cual la epidemiología de la enfermedad en Colombia aún es desconocida.

CONFLICTO DE INTERÉS: los autores no declaran conflicto de interés.

Referencias

1. Concepción L, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis: a Case Report. *Medwave*. 2017 Sep 14;17(8):e7040. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.08.7040>
2. Carrington J, Hershberger D. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Ene;14(2):68-73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482308/>
3. Borie R, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Eur Respir Rev*. 2011 Jun;20(120):98-107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21632797/>
4. Bula GC, et al. Proteinosis alveolar. *Revista Colombiana de Neumología*. 2017 Jul;29(1):55-62. <https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/article/view/239>
5. Inoue Y, et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Apr 1;177(7):752-62. <https://doi.org/10.1164/rccm.200708-1271OC>
6. Bonella F, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis: New Insights from a Single-Center Cohort of 70 Patients. *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1908-16. <https://doi.org/p10.1016/j.rmed.2011.08.018>
7. Campo I, et al. Assessment and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis in a Reference Center. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Mar 13;8:40. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-40>
8. Punatar AD, et al. Opportunistic Infections in Patients with Pulmonary Alveolar Proteinosis. *J Infect*. 2012 Ago;65(2):173-179. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.03.020>
9. Campo I, et al. Whole Lung Lavage Therapy for Pulmonary Alveolar Proteinosis: a Global Survey of Current Practices and Procedures. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Aug 31;11(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0497-9>
10. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):431-40. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.006>
11. Matsuura H, Yamaji Y. Pulmonary Alveolar Proteinosis: Crazying-Paving Appearance. *Am J Med*. 2018 Apr;131(4):e153-e154. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.013>
12. Nishimura M, et al. Clinical Significance of Serum anti-GM-CSF Autoantibody Levels in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Biomark Med*. 2018 Feb;12(2):151-159. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0362>
13. Tanaka-Kubota M, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pulmonary Alveolar Proteinosis Associated with Primary Immunodeficiency Disease. *Int J Hematol*. 2018 May;107(5):610-614. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2375-1>
14. Suzuki T, et al. Pulmonary Macrophage Transplantation Therapy. *Nature*. 2014 Oct 23;514(7523):450-4. <https://doi.org/10.1038/nature13807>
15. Hwang JA, et al. Clinical Significance of Cigarette Smoking and Dust Exposure in Pulmonary Alveolar Proteinosis: a Korean National Survey. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):147-155. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0493-4>

