

ES Dayanara Ruiz 03 06 2017

Dayanara Lissette Ruiz Álvarez

Introducción

La Proteínosis Alveolar Pulmonar (PAP) es una enfermedad rara, caracterizada por la acumulación de surfactante en el interior del espacio alveolar, resultando en una alteración del intercambio gaseoso. (Tajab 2014).¹

Avances en el conocimiento de la fisiopatología de la PAP han demostrado que la forma idiopática es el resultado de la generación de auto anticuerpos anti factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (Tajab 2014).²

El curso clínico es muy variable, abarca desde la resolución espontánea hasta el fallo respiratorio y muerte. Se han descrito tres formas: genética, secundaria y primaria o idiopática, siendo esta última la más frecuente en la población adulta. También se puede presentar con cánceres del aparato circulatorio y después de exposición a altos niveles de sustancias ambientales como polvo de sílice o aluminio. Las personas entre 30 y 50 años de edad son afectadas. Esta afección se observa más a menudo en los hombres que en las mujeres. (Hadjiliadis 2015)³

¹Tajab, Gabriela. «Proteinosis alveolar pulmonar: Una puesta al día.» *Revista Americana de Medicina respiratoria*, Agosto 2014: 1 - 9.

² Tajab, Gabriela. «Proteinosis alveolar pulmonar: Una puesta al día.» *Revista Americana de Medicina respiratoria*, Agosto 2014: 1 - 3.

Abstract

The pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) is a rare disease characterized by the accumulation of surfactant in alveolar space inside, resulting in an alteration of the gaseous Exchange (Tajab 2014). Advances in knowledge of the pathophysiology of the PAP have demonstrated that idiopathic form is the result of the generation of auto antibodies anti granulocyte-macrophage colony stimulating factor (Tajab 2014).

The clinical course is quite variable, covers from spontaneous resolution up to respiratory failure and death. Three forms of PAP have described: genetic, secondary and primary or idiopathic, latter being the most common in the adult population. It may also occur with cancers of the circulatory system and after exposure to high levels of environmental substances like silica or aluminium powder. People between 30 and 50 years of age are affected. This condition is seen more often in men than in women. (Hadjiliadis 2015)

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

La proteinosis alveolar pulmonar es una enfermedad respiratoria crónica, caracterizada por alteración en el metabolismo del surfactante, lo que determina su acumulación anormal en el espacio alveolar. Es una enfermedad extremadamente rara. Se han reportado solamente 500 casos en la literatura. Se describió por primera vez en 1958 (Sanchez 2011)⁴

Comprende parte de un espectro de trastornos de la homeostasis del surfactante. Los trastornos de la producción de surfactante son causados por mutaciones en los genes necesarios para la producción de surfactante normal. El síndrome se identifica en base a historia, radiológico y lavado bronco alveolar y/o resultados histopatológicos. Lavado pulmonar total es el tratamiento estándar actual y prometedoras nuevas terapias farmacológicas están en desarrollo. (Takuji Suzuki MD 2016).⁵

Probablemente la PAP representa una respuesta inespecífica de la célula epitelial alveolar (neumocitos tipo II), el macrófago alveolar, o ambos a una gran variedad de lesiones; este desorden se refiere a una entidad pulmonar rara y enigmática, con una historia natural muy variable, con casos que van desde una franca progresión hacia la insuficiencia respiratoria hasta una resolución total en forma espontánea. Entidad que tiene una distribución mundial, con una incidencia estimada de 0.36 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 0.37 casos por millón de habitantes, motivo por el cual es muy difícil acumular la suficiente experiencia en

⁴ Sanchez, Infante. «Portal Regional de la BVS.» Octubre de 2011.

<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-615710> (último acceso: 28 de Mayo de 2017).

⁵ Takuji Suzuki MD, PhD. «ClinicalKey.» *PubMed*. Septiembre de 2016.

<https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0272523116300430?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0272523116300430%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F> (último acceso: 28 de Mayo de 2017).

este desorden aun en centros de referencia y por lo tanto lo es más para el clínico que trabaja en forma aislada. (Medigraphic 2010).⁶

Fisiología de los Alveolos

Constituyen el lugar donde se realiza el intercambio aéreo, es decir el punto final donde llega el O₂ antes de pasar a la sangre. Comienzan a aparecer en la vía aérea después de los bronquiolos terminales, constituyendo en primer término los bronquiolos respiratorios, luego los sacos alveolares y finalmente los alvéolos propiamente dichos. El O₂ entra al cuerpo desde la atmósfera, junto a otros gases (nitrógeno, CO₂ y vapor de agua), en distintas proporciones, representando el O₂ el 21% de todos esos gases. Esta mezcla de gases constantemente ejerce una presión sobre el ambiente, que es la que se conoce como “presión atmosférica”. Una vez que el aire inspirado llega a los alvéolos está listo para realizar la hematosis, la cual se lleva a cabo gracias al gradiente de presiones, del O₂ y el CO₂, que existe entre el alvéolo y el capilar pulmonar. De tal manera que el O₂ difunde, a favor de gradiente, hacia la sangre y el CO₂, en sentido inverso, lo hace hacia el alvéolo.

Hematosis

Es el intercambio alvéolo-capilar de oxígeno, a través del cual el O₂ pasa del alvéolo al capilar pulmonar y el CO₂ difunde del capilar pulmonar al alvéolo.

Tipos de proteinosis alveolar pulmonar

- **Síndrome de disfunción del surfactante (PAP congénita):** puede ser resultado de una rara mutación genética, se debe a un déficit congénito de la proteína B y C del surfactante (SP-B) (SP-C), lo que da como resultado un surfactante disfuncional, o bien se genera a partir de la mutación de la cadena Bc del receptor del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Recientemente se han descrito mutaciones de un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 16, gen que codifica para

⁶ Medigraphic. «Protenosis Alveolar Pulmonar.» Trabajo de revision , 2010.

la *ATP-binding cassette protein A3 (ABCA3)*. Las proteínas del surfactante pueden ser hidrofílicas, como la SP-A y SP-D, o hidrofóbicas como la SP-B y SP-C. Las primeras son esenciales para la defensa inmunológica y la modulación de la respuesta alérgica del pulmón, mientras las hidrofóbicas reaccionan con los lípidos del surfactante para facilitar su absorción a la interfase líquido-gaseosa. (Sanchez 2011)⁷

- **Proteinosis alveolar secundaria:** representa entre el 5-10 % de los casos con esta enfermedad. Aparece asociada a otras que provocan una alteración cuantitativa o cualitativa de los macrófagos alveolares. Se ha asociado a enfermedades malignas (leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfocítica aguda y crónica, mieloma múltiple, mielodisplasia), a inmunodeficiencias (Sida, inmunodeficiencias combinadas, amiloidosis, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia aplásica), a infecciones crónicas (citomegalovirus, *Mycobacterium tuberculosis*, histoplasmosis), a la exposición de polvos inorgánicos como el sílice, aluminio, cemento, dióxido de titanio, dióxido de nitrógeno, y a la inhalación de humos tóxicos, (Sanchez 2011)⁸,

Anatomía Patológica

Macroscópicamente, el parénquima afectado es firme y color amarillo tostado pero el fluido removido en las muestras de lavado presenta una apariencia característica: es opaco y de aspecto lechoso. El hallazgo más notable en la histología es el relleno del espacio alveolar con un material acelular, granular, amorfo eosinofílico que generalmente es positivo para la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). Además, se encuentra hiperplasia de los neumonocitos de tipo 2 en los septos

⁷ Sanchez, Infante. «Portal Regional de la BVS.» Octubre de 2011.

<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-615710> (último acceso: 28 de Mayo de 2017).

⁸ Sanchez, Infante. «Portal Regional de la BVS.» Octubre de 2011.

<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-615710> (último acceso: 28 de Mayo de 2017).

alveolares y conservación de la arquitectura pulmonar. Por lo general no se observa inflamación significativa ni necrosis del parénquima, y su presencia debe sugerir una infección asociada, como por ejemplo nocardia, hongos o micobacterias. (Tajab 2014).⁹

Síntomas

Si bien algunas personas no presentan síntomas, la mayoría manifiesta los siguientes:

- ☞ Dificultad para respirar
- ☞ Tos (en ocasiones con mucosidad o sangre)
- ☞ Cansancio general
- ☞ Fiebre baja
- ☞ Pérdida de peso
- ☞ Coloración facial azulada

Los síntomas pueden avanzar y, si no se tratan, provocar un deterioro pulmonar grave e insuficiencia respiratoria.

Cuadro clínico

Los lactantes con la forma congénita de PAP consultan en el período neonatal inmediato y tienen rápidamente insuficiencia respiratoria. No hay diferencias de sexo en cuanto a su recurrencia. La PAP congénita es indistinguible clínica y radiográficamente de otros trastornos más frecuentes del recién nacido que producen insuficiencia respiratoria, como neumonía, infección bacteriana generalizada, síndrome de dificultad respiratoria y retorno venoso pulmonar anómalo total con obstrucción

La PAP es una entidad que se presenta en forma más común en el adulto, particularmente entre los 30 y 50 años, aunque los casos reportados abarcan desde la infancia hasta la edad senil, en donde cerca del 60 a 80% de los pacientes son

⁹ Tajab, Gabriela. «Proteinosis alveolar pulmonar: Una puesta al día.» *Revista Americana de Medicina respiratoria*, Agosto 2014: 5 - 8.

hombres, por lo que encontramos una relación hombre : mujer entre 2:1 a 4:1; además de ser una entidad que se presenta principalmente en fumadores, lo que puede estar asociado en forma histórica a un uso más común de tabaco en el género masculino. La PAP se presenta con un comienzo insidioso y crónico, donde el promedio de evolución de los síntomas previo al diagnóstico es de 7 meses, la disnea es el síntoma que se presenta más común, ésta tiende a ser de esfuerzo que progresa en forma lenta, gradualmente, se acompañará frecuentemente de tos, la cual es seca y en raras ocasiones hemoptoica; pero es importante considerar el hecho de que se puede presentar en forma asintomática y ser diagnosticada por un examen radiográfico de tórax de rutina; en forma menos frecuente encontramos dolor pleurítico, febrícula intermitente y pérdida de peso, así vemos que el cuadro clínico es muy variable durante el curso de la enfermedad. El examen físico se caracteriza por la ausencia de signos anormales en la exploración de tórax en reposo, en ocasiones se auscultan estertores crepitantes que pueden ser audibles en el 50% de los pacientes aproximadamente, se ha descrito la presencia de hipocratismo digital y cianosis en alrededor del 25% de los casos de PAP. (Mazzone P 2002)¹⁰ La acumulación de este material lipoproteínico en el espacio aéreo alveolar ocasiona que al momento del diagnóstico de PAP los pacientes se presenten con anomalías en la radiografía de tórax y la tomografía computada de alta resolución del tórax (TCAR), así como alteraciones funcionales tanto en el intercambio gaseoso con datos de hipoxemia y en la mecánica pulmonar con un proceso pulmonar restrictivo.

Pruebas de Función Pulmonar

Las pruebas de función pulmonar ponen de manifiesto un defecto ventilatorio de tipo restrictivo (pero entre el 10 y el 30% de los casos puede ser normal) con descenso de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).

En un tercio de los casos se puede encontrar hipoxemia en reposo, pero más del 50% presentan hipoxemia durante el ejercicio. La mayoría de los pacientes

¹⁰ Mazzone P, Thomassen M, Kavuru M. *Pulmonary alveolar*. Sem Respir Crit Care, 2002

presentan un aumento en el shunt (cortocircuito de derecha a izquierda) al respirar una fracción inspirada de oxígeno del 100%.

Laboratorio

En el laboratorio se pueden encontrar niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), proteínas del surfactante A, B y D, y KL-6 (una glicoproteína símil mucina). Tanto en el fluido del lavado broncoalveolar (LBA) como en suero se pueden identificar anticuerpos de tipo IgG contra el factor estimulante de colonias granulocito-macrofágico (GM-CSF), aunque se recomienda buscarlos en suero ya que sus títulos en circulación son muy superiores a los observados en el LBA.

Lavado Broncoalveolar

La PAP es una enfermedad donde el LBA tiene uno de los más altos rendimientos diagnósticos. El fluido recuperado luego de la instilación de solución fisiológica es extremadamente turbio o lechoso y contiene un material denso y blanquecino que sedimenta con bastante rapidez cuando se deja en reposo. La tinción del mismo demuestra que presenta macrófagos espumosos con abundantes inclusiones intracelulares y el análisis ultra estructural revela numerosos cuerpos lamelares. Cuando el LBA es realizado en áreas menos afectadas (con menor acúmulo de material lipoproteico) la apariencia macroscópica no es tan característica y su aspecto puede ser normal o ligeramente turbio, es recomendable seleccionar el sitio donde realizar el LBA guiado por la TCAR.

Diagnóstico por Imágenes

La radiografía de tórax, por lo general, muestra opacidades alveolares bilaterales y simétricas con acentuación perihiliar similar a un edema de pulmón cardiogénico, sin cardiomegalia ni derrame pleural. Sin embargo, en algunos casos la imagen que se encuentra está dada por opacidades nodulares mal definidas que tienden a



Figura 2. En donde observamos múltiples opacaciones nodulares que tienen a ser confluentes principalmente con distribución perihiliar bilateral semejando "alas de mariposa", obsérvese la presencia de broncograma aéreo, y cómo están respetados los ángulos costofrénicos.

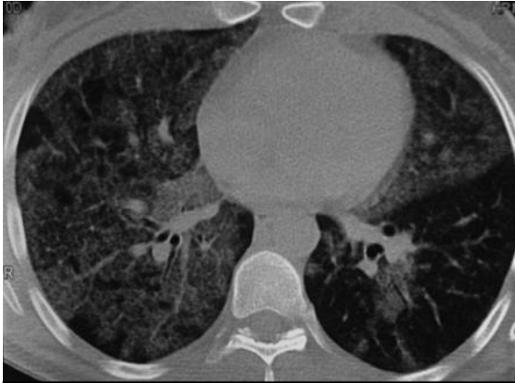


Figura 3. TCAR de un paciente con Proteinosis Alveolar. Se observa atenuación en vidrio esmerilado asociado con engrosamiento de los septos inter e intralobulillares conformando la patente característica de "crazy paving" o en empedrado.

confluir. (Ver Fig. 2). Con menor frecuencia, las opacidades son parcheadas, asimétricas o bien unilaterales. En la tomografía computada de alta resolución (TCAR) (ver Fig. 3) se observa típicamente atenuación en vidrio esmerilado asociadas con engrosamiento de los septos inter e intralobulillares conformando el patrón típico de "crazy paving" o en empedrado. El patrón en "crazy paving" no es específico para PAP

ya que puede estar asociado a otras entidades como distress respiratorio, hemorragia alveolar difusa, edema pulmonar.

Morfología

La PAP es una rara enfermedad pulmonar difusa que muestra un patrón de llenado del espacio aéreo, que se caracteriza por la acumulación intra alveolar de material eosinofílico rico en lípidos, el examen morfológico a microscopia de luz del parénquima pulmonar, muestra que los espacios alveolares están llenos con un material eosinofílico granular que tiñe PAS positivo, con frecuencia con un alo de retracción que separa la pared alveolar ligeramente del exudado, en donde además se forma embebido en este denso material granular, donde los macrófagos alveolares son de aspecto espumoso por contener en su citoplasma múltiples vacuolas de lípidos. En la descripción clásica de la PAP no hay evidencia de afección intersticial con cambios a este nivel ni fibrosis; sin embargo, de acuerdo a la cronicidad de la enfermedad, estas alteraciones pueden desarrollarse durante el curso de la enfermedad.

Tratamiento

En varias publicaciones se menciona la posibilidad de remisión espontánea en la PAP pero realizando una búsqueda más exhaustiva, no hay descrito a la fecha ningún caso de PAP que haya sido documentado con resolución radiológica o funcional sin mediar tratamiento alguno. En las publicaciones más antiguas, más de

un tercio de los pacientes fallecían a causa de insuficiencia respiratoria o sobreinfecciones, pero con el desarrollo del lavado pulmonar total (LPT), se ha modificado el pronóstico de estos pacientes. Los pacientes asintomáticos al momento del diagnóstico de la enfermedad evolucionó con mejoría espontánea sin mediar tratamiento alguno y en el estudio de Campo y colaboradores el 40% de los pacientes con PAP no requirió lavado pulmonar total para el manejo de los síntomas respiratorios. Ningún paciente se negó al procedimiento y la decisión fue tomada en base a la evaluación médica del paciente. De aquellos pacientes que requirieron LPT, en el 70% de los casos fue suficiente con un solo procedimiento para asegurar un beneficio perdurable en la función pulmonar. Globalmente, 2/3 de los pacientes con PAP evolucionan de manera favorable con un único LPT, pero en una minoría de casos, se necesitan más procedimientos. El tratamiento está indicado en aquellos casos en los cuales el compromiso respiratorio altera la calidad de vida del paciente o bien ante la declinación de la función pulmonar. El tratamiento de elección es el lavado pulmonar total (LPT), que es efectivo en más de la mitad de los pacientes. La remoción del material en exceso del surfactante alveolar con repetidos lavados con solución salina en los segmentos pulmonares fue inicialmente descrita en los 60; en la actualidad los lavados pulmonares utilizan anestesia general y ventilación única con tubo endotraqueal de doble lumen como la terapia estándar en las últimas décadas para los pacientes sintomáticos, este procedimiento es bien tolerado en forma usual, mostrando una mejoría clínica, fisiológica y radiológica en más del 84% de los casos después de la primera intervención terapéutica, con un periodo libre de síntomas variable, pero que en promedio es de unos 15 meses antes de la recurrencia sintomática de la PAP, por lo que es necesario volver a repetir los lavados pulmonares terapéuticos con cierta regularidad en estos periodos de recaída. (Medigraphic 2010).¹¹

También se puede optar por un estimulante hematopoyético, que es un tratamiento reciente que ha aliviado los síntomas en algunos pacientes. Como último recurso y

¹¹ Medigraphic. «Protenosis Alveolar Pulmonar.» Trabajo de revision , 2010

según las circunstancias específicas de cada paciente, el médico puede recomendar un trasplante de pulmón.

Pronóstico

En cualquier caso de PAP el curso clínico puede ser de tres formas:

- 1) Estabilidad pero con síntomas persistentes
- 2) Mejoría espontánea o después de la terapia
- 3) Deterioro progresivo

En donde las muertes relacionadas directamente a la PAP son debidas a la presencia de insuficiencia respiratoria (72%) o un proceso infeccioso relacionado no controlado (18%), donde la mayoría de estos eventos ocurren en el primer año del diagnóstico, siendo de suma importancia el hacer notar que el promedio de sobrevivida de los pacientes adultos es alrededor del 80% a 5 años; sin embargo en la última década ésta ha sido de cerca del 100%. (Presneill J 2004)¹²

¹² Presneill J. «Clin Chest Med.» 25 de Febrero de 2004.

<http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2006/nts063c.pdf> (último acceso: 02 de Junio de 2017).

Conclusión

En el siguiente ensayo se llegó a la conclusión que la proteinosis alveolar pulmonar es un trastorno raro que consiste en la acumulación de varios tipos de proteínas en los alveolos provocan por ende una insuficiencia respiratoria y una afección del intercambio gaseoso.

Su patogenia está relacionada con alteraciones en la capacidad fagocítica del macrófago alveolar. Desde hace pocos años existe un nuevo tratamiento para la PAP consistente en la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) por vía subcutánea. El tratamiento comúnmente aceptado y que ha demostrado mayor eficacia en la PAP es el lavado pulmonar total. Es altamente mortal si el paciente no es diagnosticado a tiempo.

Referencias

- Hadjiliadis, Denis. «Associate Professor of Medicine, Pulmonary, Allergy, and Critical Care.» Pennsylvania, Philadelphia: Editorial team, 2015.
- Mazzone P, Thomassen M, Kavuru M. *Pulmonary alveolar*. Sem Respir Crit Care, 2002.
- Medigraphic. «Protenosis Alveolar Pulmonar.» Trabajo de revision , 2010.
- Presneill J. «Clin Chest Med.» 25 de Febrero de 2004.
<http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2006/nts063c.pdf> (último acceso: 02 de Junio de 2017).
- Sanchez, Infante. «Portal Regional de la BVS.» Octubre de 2011.
<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-615710> (último acceso: 28 de Mayo de 2017).
- Tajab, Gabriela. «Proteinosis alveolar pulmonar: Una puesta al dia.» *Revista Americana de Medicina respiratoria*, Agosto 2014: 1 - 9.
- Takuji Suzuki MD, PhD. «ClinicalKey.» *PubMed*. Septiembre de 2016.
<https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0272523116300430?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0272523116300430%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F> (último acceso: 28 de Mayo de 2017).