

Proteinosis Alveolar. Reporte de caso

Alveolar proteinosis. Case Report

Iván Guadalupe Torres Garibay¹
 Giuseppe Domenico Pérez Moya²
 Manuel Alberto Cano Rangel³
 Karina Julieta Romo Domínguez⁴
 Alba Rocío Barraza León⁵
 Juan Domingo Castillo Aldaco⁶

1. Residente de tercer año de Pediatría del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).
2. Pediatra, adscrito al Servicio de Medicina Interna Pediátrica del HIES.
3. Pediatra, adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica del HIES.
4. Neumóloga pediatra, adscrita al Servicio de Neumología Pediátrica del HIES.
5. Cirujana pediatra, adscrita al Servicio de Cirugía Pediátrica del HIES.
6. Patólogo, adscrito al Servicio de Patología del HIES.

Responsable de correspondencia: Iván Guadalupe Torres Garibay, residente de tercer año de Pediatría.
 Dirección: calle de la Reforma, No. 355, Col. Ley 57, C. P. 83100, Hermosillo, Sonora. Teléfono: 5573882223.
 Correo electrónico: ivangtorresg@gmail.com

RESUMEN

El síndrome de proteinosis alveolar es una patología con disfunción del factor estimulador de colonias granulocito-monocito (CSF-GM), que genera un mal aclaramiento del líquido surfactante alveolar. Se clasifica en 3 tipos: primario/autoinmune, representado por 90% de los casos; secundario; y congénito, descrito mayormente en pacientes pediátricos. El presente caso trata de una paciente femenina escolar de 8 años, con uso de oxígeno suplementario de larga evolución por medio de cánula de traqueostomía, por la cual presenta salida abrupta de secreciones sanguinolentas. En estudios de imagen se apreciaron imágenes sugerentes de consolidaciones múltiples, con cavitaciones y niveles hidroaéreos, además de un derrame pleural izquierdo persistente. Se inició proceso diagnóstico y terapéutico sin presentar mejoría clínica, por lo cual se realizó biopsia pulmonar con hallazgo incidental de proteinosis alveolar. El presente caso informa una presentación clínica inespecífica de un síndrome de proteinosis alveolar pulmonar.

Palabras clave: factor estimulador de colonias granulocito-monocito, proteinosis alveolar pulmonar, surfactante, pediátrico.

Fecha de recepción: 20 septiembre 2023

Fecha de aceptación: 05 marzo 2024

ABSTRACT

Alveolar proteinosis syndrome is a disease caused by a dysfunction of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF), resulting in a poor clearance of alveolar surfactant fluid. It can be classified in three types: primary / autoimmune representing the 90% of the cases, secondary and, congenital described mostly in pediatric patients. A female scholar patient of 8 years old is presented, with a tracheostomy tube and chronic supplementary oxygen needs had an abrupt presentation of abundant blood secretions. A chest CT-scan showed multiple heterogeneous hyperdense images, both in the periphery and basal region in the left lung, which led to a lung biopsy identifying alveolar proteinosis. This case report is an unspecific and rare clinic presentation of alveolar proteinosis syndrome in a pediatric patient.

Keywords: granulocyte-monocyte colony-stimulating factor, pulmonary alveolar proteinosis, surfactant, pediatric.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de proteinosis alveolar es una enfermedad ultra rara, resultado de 2 procesos patológicos que afectan la homeostasis del líquido surfactante: desorden en la reducción del aclaramiento del líquido surfactante y producción anormal del mismo.¹ Se describen 3 formas clínicas: a) proteinosis alveolar primaria: representa más de 90% de los casos, causada por la disfunción en la señalización del factor estimulador de las colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) con asociación a una mutación en el gen CSF2RA o CSF2RB.²⁻⁴ b) Proteinosis alveolar secundaria: corresponde a alrededor de 5-10% de los casos, está asociada a síndromes mielodisplásicos, inmunodeficiencias, agammaglobulinemias, deficiencia de adenosín deaminasa, síndrome de DiGeorge, dermatomiositis, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, SIDA, deficiencia de GATA2 y trasplante de órgano, así como exposiciones ambientales, incluido al silicio, talco, cemento, kaolin, aluminio, titanio, indio, celulosa, níquel, entre otros.⁵⁻⁶ Y por último, c) las de causa congénita: asociadas a una producción desorganizada del líquido surfactante por la mutación en la producción deficiente de proteínas transportadoras de lípidos, del GM-CSF, o proteína B y C del surfactante.⁷⁻⁸

Caso clínico

Se trata de paciente femenina, escolar de 8 años, con peso de 12.3 kg y estatura de 98 cm. Con antecedentes de falla de medro, diagnóstico de encefalopatía motora fija a los 9 meses de edad; hospitalización a los 5 años por cuadro agudo de deterioro neurológico y crisis convulsivas, recibió tratamiento con múltiples anticomieles sin respuesta adecuada. Un electroencefalograma reportó irritabilidad bifrontal con actividad epileptiforme. Ante la sospecha de encefalitis autoinmune anti-NMDA, recibió tratamiento con base en rituximab y ciclofosfamida con mejoría parcial. Además, requirió de traqueostomía debido a uso crónico de ventilador, así como gastrostomía por trastorno grave en la deglución y colostomía por cursar con obstrucción intestinal.

Inició su padecimiento en abril de 2023, manifestado por tos productiva no hemática de una semana de evolución, la cual se complicó con hemoptisis abundante a través de cánula de traqueostomía, debido a ello fue hospitalizada y requirió soporte hemodinámico y ventilación mecánica invasiva. Se tomó radiografía de tórax (figura 1), que mostró imágenes sugestivas de derrame pleural y múltiples consolidaciones a nivel parahiliar de pulmón derecho, además se realizó una tomografía axial computarizada de tórax (figura 2), que mostraba múltiples imágenes híper e hipodensas sugerentes de consolidación, cavitaciones y niveles hidroaéreos, así como presencia de derrame pleural izquierdo. Se estableció diagnóstico de neumonía, por lo cual se inició tratamiento con base en ceftriaxona, meropenem y vancomicina durante 40 días sin mejoría clínica o radiográfica. Mediante estudio de lavado bronquial se descartó tuberculosis y coccidioidomycosis. La evolución posterior fue tórpi-



Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax, ventana mediastinal, donde se aprecian imágenes heterogéneas con híper e hipodensidades, así como niveles hidroaéreos dentro de la lesión (flechas negras).

da, en consecuencia, fue sometida a una toracoscopia y toracotomía para toma de biopsia pulmonar, cuya descripción microscópica describía a los alveolos con ruptura de sus paredes formando grandes espacios atrio-alveolares, ocupados por material eosinófilo e infiltración de macrófagos espumosos. No se observaron células gigantes multinucleadas, esférulas, esporas ni tampoco se observaron alteraciones citopáticas. El diagnóstico histológico reportado fue biopsia pulmonar sugestiva de proteinosis alveolar pulmonar (figura 3). Posterior a dicho diagnóstico se realizaron varias sesiones de lavados bronquio alveolares con

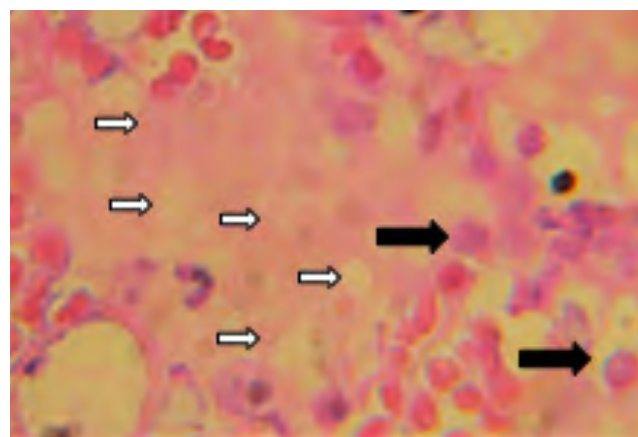


Figura 3. Biopsia de tejido pulmonar donde apreciamos zona alveolar con abundante material proteico, líquido surfactante pulmonar (flechas blancas), así como macrófagos alveolares de apariencia espumosa (flechas negras).

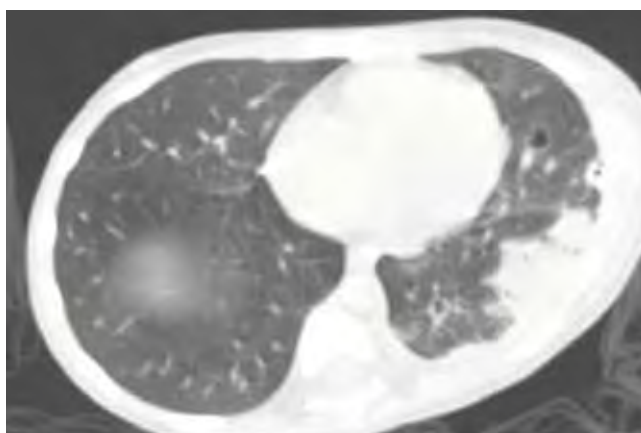


Figura 1. Radiografía de tórax anteroposterior. Se observa imagen típica de alas de mariposa a nivel parahiliar, así como imágenes radiopacas sugestivas de consolidaciones, apreciables en región basal derecha (círculo negro), además de una imagen radiopaca que ocupa más de dos tercios de dicho pulmón (triángulo), con borramiento de ángulo costodiafrágico.

solución salina, mostrando una clínica lenta, pero favorable. Se pudo retirar el uso de ventilación mecánica invasiva y así egresar a la paciente a su domicilio con uso de oxígeno suplementario.

DISCUSIÓN

El síndrome de proteinosis alveolar es una rara enfermedad que tiene mayor predominio sobre el sexo masculino, con una relación 2:1, y una edad media de presentación de 50 años.¹⁻³ Se describen diferentes incidencias desde 3.7 a 40 casos por millón, y una incidencia reportada en Estados Unidos de América y Japón menor de 2 casos por 1 000 000 para los pediátricos.⁹ En México no se tienen datos epidemiológicos sobre dicha enfermedad, sin embargo, se detalla un caso clínico, de un paciente femenino de 5 años de edad con diagnóstico de proteinosis alveolar asociado a síndrome de Niemann Pick tipo C, se diagnosticó a través de lavados bronquioalveolares y biopsia abierta de pulmón. Fue tratada con base en sesiones de lavados bronquioalveolares y anticuerpos anti GM-CSF, sin éxito.¹⁰ Su cuadro clínico fue muy ambiguo; inició con tos expectorante y dificultad respiratoria que no se resolvía con tratamiento con base en antibioticoterapia. En la literatura de casos clínicos y artículos sobre dicho padecimiento, se describen pacientes que fueron tratados por neumonía que no resolvía con antibioticoterapia, con sintomatología clínica de curso insidioso e inespecífico, presentando disnea, fatiga, tos, expectoraciones, opresión en el pecho y –no tan frecuente– fiebre o hemoptisis, con exploración física inespecífica, destacando crepitaciones a la auscultación pulmonar.^{2,5}

En estudios de gabinete, la utilización de la radiografía de tórax revela hallazgos inespecíficos a nivel del hilio pulmonar con imágenes de “alas de mariposa” o “alas de murciélago”, es por eso que la tomografía de tórax es esencial para el diagnóstico, ya que describe imágenes “crazy paving”, correspondientes a zonas hiperdensas a nivel interlobar y líneas septales intralobulares.⁸ Ante tales circunstancias, se requiere del uso de broncoscopia donde se han descrito hallazgos típicos en el lavado bronco alveolar de apariencia lechoso/ceroso, que bajo el análisis bioquímico y citológico, muestra un incremento de fosfolípidos y proteínas, además de células con lípidos intracitoplasmáticos que imparten una apariencia espumosa. Si a esto se aplica tinción de ácido periódico de Schiff se demuestra material lipoproteínico con glóbulos de grasa.² Sin embargo, la biopsia quirúrgica de pulmón es la prueba diagnóstica catalogada como gold standard, con hallazgos esperados en la tinción PAS-positivo, donde se demuestra material eosinofílico acelular, el cual puede estar asociado con un leve infiltrado linfocítico intersticial, con una arquitectura pulmonar generalmente preservada.¹ Se han utilizado diferentes estudios de laboratorio, como los niveles séricos de anticuerpos GM-CSF, que tiene una sensibilidad alta de aproximadamente 100%, con un punto de corte de 5 µg/mL para ser diagnóstico, sin una correlación diagnóstica entre los niveles y la severidad de la enfermedad.^{12,13}

El tratamiento de nuestra paciente se realizó mediante lavados bronquioalveolares, describiéndose como el gold standard en la literatura. Éste fue realizado por primera vez en 1963 por Ramírez y colaboradores bajo anestesia general, paciente intubado con doble lumen selectivo, utilizando lumen para administrar oxígeno continuo con FiO₂ a 100%, mientras por el otro lumen se realizó el lavado al instalar 1-2 litros de solución salina al 0.9% a 37°C; el líquido fue evacuado por gravedad. Dicho procedimiento se repitió hasta que el líquido pulmonar dejó de tener la apariencia “lechosa”. Se refiere que se puede lavar en un tiempo quirúrgico un solo pulmón. Otros autores refieren que se puede realizar el lavado de ambos pulmones en un mismo tiempo quirúrgico, sin embargo, se han reportado mayores complicaciones cuando se realiza esto último.¹⁴⁻¹⁶ Existe evidencia de la suplementación con inyección subcutánea de GM-CSF, sobre todo para proteinosis alveolar primaria/autoinmune, con dosis de (5–9 µg/kg/día por 12 semanas), con incremento gradual hasta llegar a una dosis total de 18 µg/kg/día, dependiendo de la respuesta clínica. En tal caso se ha reportado, en un estudio prospectivo, la mejoría clínica al año en 43% de los pacientes. Los efectos adversos observados fueron edema, eritema, dolor en sitio de punción, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea, fatiga, artralgias y disnea. Sin embargo, se debe tener la certeza de la etiología de nuestro paciente para la administración de este mismo; en nuestro caso no se logró identificar un agente etiológico y se clasificó en el grupo de la proteinosis alveolar secundaria por inmunodeficiencia.¹⁷⁻²⁰

El tratamiento de nuestra paciente se realizó mediante lavados bronquioalveolares, describiéndose como el gold standard en la literatura. Éste fue realizado por primera vez en 1963 por Ramírez y colaboradores bajo anestesia general, paciente intubado con doble lumen selectivo, utilizando lumen para administrar oxígeno continuo con FiO₂ a 100%, mientras por el otro lumen se realizó el lavado al instalar 1-2 litros de solución salina al 0.9% a 37°C; el líquido fue evacuado por gravedad. Dicho procedimiento se repitió hasta que el líquido pulmonar dejó de tener la apariencia “lechosa”. Se refiere que se puede lavar en un tiempo quirúrgico un solo pulmón. Otros autores refieren que se puede realizar el lavado de ambos pulmones en un mismo tiempo quirúrgico, sin embargo, se han reportado mayores complicaciones cuando se realiza esto último.¹⁴⁻¹⁶ Existe evidencia de la suplementación con inyección subcutánea de GM-CSF, sobre todo para proteinosis alveolar primaria/autoinmune, con dosis de (5–9 µg/kg/día por 12 semanas), con incremento gradual hasta llegar a una dosis total de 18 µg/kg/día, dependiendo de la respuesta clínica. En tal caso se ha reportado, en un estudio prospectivo, la mejoría clínica al año en 43% de los pacientes. Los efectos adversos observados fueron edema, eritema, dolor en sitio de punción, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea, fatiga, artralgias y disnea. Sin embargo, se debe tener la certeza de la etiología de nuestro paciente para la administración de este mismo; en nuestro caso no se logró identificar un agente etiológico y se clasificó en el grupo de la proteinosis alveolar secundaria por inmunodeficiencia.¹⁷⁻²⁰

CONCLUSIÓN

En el caso desarrollado, la presentación clínica de la paciente fue inespecífica, tanto así que se realizaron diagnósticos diferenciales con diversas patologías, tales como enfermedades granulomatosas e, incluso, tumores. Por lo que, ante la evolución clínica tórpida y sin mejoría se realizaron estudios diagnósticos avanzados, que incluyeron la práctica de una biopsia pulmonar, la cual orientó al diagnóstico de proteinosis alveolar. A partir de esto, el tratamiento mediante lavados broncoalveolares fue indicado a la paciente, tal como se detalla en la literatura médica. El diagnóstico no ha sido confirmado en la paciente debido a la

imposibilidad, en nuestro medio, de la determinación de anticuerpos contra el factor estimulante de colonias granulocito-monocito (GM-CSF). Sin embargo, la evolución clínica resultado del tratamiento con lavados bronquioalveolares ha permitido retirar el uso de ventilación mecánica, así como su egreso domiciliario.

REFERENCIAS

1. Stéphane J, Cédric M, Mathieu L. Pulmonary Alveolar Proteinosis. APSR Wiley [Internet]. 2020 [consultado 22 Dic 2023]; 25(8): 771-904. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/resp.13597>
2. Alan K, Cormac M. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. Respir Crit Care Med [Internet]. 2020 [consultado 22 Dic 2023]; 41(2): 288-298. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-3402727>
3. Francesco B, Peer C, Matthias G, Shinichiro O, Josune G, Ulrich C. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. Resp Med [Internet]. 2011 [consultado 27 Dic 2023]; 105(12): 1908-1916. Disponible en: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(11\)00295-2/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(11)00295-2/fulltext)
4. John F, Jeffrey J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. AJRCMB [Internet]. 2002 [consultado 02 Ene 2024]; 166(2): 215-235. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.2109105>
5. Borie R, Danel C, Debray P, Taille C, Dombret M, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Resp Rev Jour [Internet]. 2011 [consultado 02 Ene 2024]; 20(120): 98-107. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/20/120/98>
6. Mari T, Koji S, Satoshi M, Masakatsu Y, Tsubasa O, Noriko M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. Int Jour of hem [Internet]. 2018 [consultado 03 Ene 2024]; 107(5): 610-614. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-017-2375-1>
7. Hee-young Y, Ji H, Ye-Jee K, Jin W. Pulmonary alveolar proteinosis in Korea: analysis of prevalence and incidence via a nationwide population-based study. BMC Pub [Internet]. 2020 [consultado 04 Ene 2024]; 20(34): 1-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006195/pdf/12890_2020_Article_1074.pdf
8. Joseph M, Daniel M. Pulmonary alveolar proteinosis. Mon journal of the Association of Physicians [Internet]. 2018 [consultado 04 Ene 2024]; 111(3): 185-186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482308/>
9. Andrew B, Rishi P. Pulmonary alveolar proteinosis in children. Breather journals [Internet]. 2020 [consultado 04 Ene 2024]; 16(2): 1-15. Disponible en: <https://breathe.ersjournals.com/content/breather/16/2/200001.full.pdf>
10. Griese M, Brasch F, Aldana V, Cabrera M, Goelnitz U, Ikonen E, et al. Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. Clinical Genetics [Internet]. 2010 [consultado 04 Ene 2024]; 77(22): 119-130. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.2009.01325.x>
11. Yoshida M, Ikegami M, Reed J, Chroneos Z, Whitsett J. GM-CSF regulates protein and lipid catabolism by alveolar macrophages. American Physiology Society [Internet]. 2001 [consultado 04 Ene 2024]; 280(3): 379-86. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.2001.280.3.L379>
12. Kanji U, David C, Takashi Y, Pierre-Yves B, Shuichi A, Margaret K, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. The New England journal of medicine [Internet]. 2007 [consultado 04 Ene 2024]; 356(6): 567-579. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa062505>
13. Takayuki K, Naohiko T, Junichi W, Uchida, Shiro K, Yoshitugu Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. J Exp Med [Internet]. 1999 [consultado 05 Ene 2024]; 190(6): 875-880. Disponible en: <https://rupress.org/jem/article/190/6/875/29921/Idiopathic-Pulmonary-Alveolar-Proteinosis-as-an>
14. Takuji S, Takuro S, Lisa R, Brenna C, Robert E, Maurizio L, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. AJRCMB journals [Internet]. 2010 [consultado 05 Ene 2024]; 182(10): 1292-1304. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201002-0271OC>
15. Kanji U, Koh N, Brenna C, Claudia C, Takuji S, Takuro S, et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Journal of immunological methods [Internet]. 2014 [consultado 08 Ene 2024]; 402(2): 57-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2013.11.011>
16. Pierre G, Benoit W, Stefan N, Jonas Y, Stavros A, Christophe H, et al. Efficacy of Whole Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Multi-center International Study of GELF. Respiration

- [Internet]. 2017 [consultado 08 Ene 2024]; 93(3): 198-206. Disponible en: <https://karger.com/res/article/93/3/198/294908/Efficacy-of-Whole-Lung-Lavage-in-Pulmonary>
17. Ilaria C, Maurizio L, Matthias G, Carmine T, Giuseppe R. A global survey on Whole Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Chest Journal* [Internet]. 2016 [consultado 08 Ene 2024]; 150(1): 251-253. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)49002-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)49002-1/fulltext)
 18. Gaohong S, Peng C, Yanqiu W, Jiaojiao C, Xiaolei C, Hui-Lan Z. Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a meta-analysis. *BMC Respiratory research* [Internet]. 2018 [consultado 08 Ene 2024]; 19(1): 163. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0862-4>
 19. Bruce C, Koh N, Francesco B, Ilaria C, Matthias G, John H, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nature reviews disease primers* [Internet]. 2019 [consultado 10 Ene 2024]; 5(16): 1-17. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0066-3>
 20. Shibata Y, Berclaz P, Chroneos Z, Yoshida M, Whittsett J, Trapnell B. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *A Cell Press Journal: Immunity* [Internet]. 2001 [consultado 10 Ene 2024]; 15(4): 557-567. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00218-7](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00218-7)