

## Proteinosis alveolar pulmonar en paciente con trombocitemia esencial

Laura Romero-Francés, Juan Antonio Royo-Prats

Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana. España

Recibido: 10/02/2017

Aceptado: 03/05/2017

En línea: 31/08/2017

Citar como: Romero-Francés L, Royo-Prats JA. Proteinosis alveolar pulmonar en paciente con trombocitemia esencial. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Ago); 2(2): 80-82.

Autor para correspondencia: Laura Romero Francés. [lromerofrances@live.com](mailto:lromerofrances@live.com)

### Palabras clave

- ▷ Proteinosis alveolar pulmonar
- ▷ Lavados pulmonares totales
- ▷ GM-CSF
- ▷ Rituximab

### Keywords

- ▷ Pulmonary alveolar proteinosis
- ▷ Total lung lavage
- ▷ GM-CSF
- ▷ Rituximab

### Resumen

La proteinosis alveolar pulmonar es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación intraalveolar de componentes del surfactante que provoca deterioro del intercambio gaseoso. Presentamos a un varón de 58 años, con diagnóstico de proteinosis alveolar y antecedente de trombocitemia esencial al que se trató con lavados pulmonares totales, terapia con GM-CSF y rituximab, sin poder frenar el curso de la enfermedad. Revisamos las diversas formas clínicas y líneas de tratamiento.

### Abstract

*Pulmonary alveolar proteinosis is a disease characterized by the intraalveolar accumulation of surfactant components that causes deterioration of the gas exchange. We present a 58-year-old man with a diagnosis of alveolar proteinosis and a history of Essential Thrombocythemia treated with total lung lavage, GM-CSF and Rituximab therapy, without being able to stop the course of the disease. We review the different clinical forms and treatment.*

### Puntos destacados

- ▷ El principal tratamiento de la proteinosis alveolar pulmonar es el lavado pulmonar total terapéutico secuencial.
- ▷ Otras líneas de tratamiento para la proteinosis alveolar pulmonar primaria son la terapia con GM-CSF exógeno y el rituximab.
- ▷ Aunque el 90% de las ocasiones es primaria, también existen formas secundarias, sobretudo en relación con enfermedades hematológicas.

## Introducción

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia estimada de 0.1 por 100000 habitantes. Se caracteriza por la acumulación intraalveolar de componentes del surfactante que provoca deterioro del intercambio gaseoso. El curso de la enfermedad suele ser lento, con clínica de disnea progresiva, por lo que el diagnóstico puede demorarse años<sup>2</sup>. Se distinguen tres formas clínicas, con los mismos hallazgos histopatológicos: congénita, primaria y secundaria. La forma secundaria se asocia a menudo con enfermedades hematológicas. Presentamos un caso de proteinosis alveolar, en un paciente con enfermedad hematológica documentada, y mala evolución a pesar de probar varias líneas de tratamiento.

## Historia clínica

Varón de 58 años, no fumador, remitido a nuestra consulta para reevaluación de su disnea progresiva, de grado 3 de la escala mMRC (modified Medical Research Council). Estaba diagnosticado de trombocitemia esencial, y de 3 neumonías neumocócicas en los 3 últimos años. En la exploración destacaba una SpO<sub>2</sub> (saturación de oxígeno por pulsioximetría) del 92%, con crepitantes bibasales.

En los análisis se halló LDH elevada (537 UI/l), trombocitosis (858000/ $\mu$ l) e hipergammaglobulinemia (27%). En la radiografía de tórax se observó un alveograma bilateral (**Figura 1**). Funcionalmente, mostró un patrón restrictivo con disminución severa de la difusión pulmonar: CVF (capacidad vital forzada) 3.29 litros (74%), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) 2.72 litros (83%), FEV1/FCV 80%, DLCO (capacidad de difusión de monóxido de carbono) 28% y CPT (capacidad pulmonar total) 70%. En la TCAR (tomografía computarizada de alta resolución) se evidenció un patrón "en empedrado", difuso, de predominio en campos inferiores (**Figura 2**). La biopsia pulmonar confirmó el diagnóstico de PAP al hallarse material proteináceo intraalveolar, con espacio interalveolar normal (**Figura 3**). Se solicitó la determinación de concentración sérica de anticuerpos frente al factor estimulante de colonias de granulocitos

y monocitos o GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor), pero dicha cuantificación no se realiza en nuestro hospital, y no fue posible mandar una muestra a otro centro.

## Evolución

Se realizó un lavado pulmonar total (LPT), con mejoría inicial sólo parcial y posterior deterioro con insuficiencia respiratoria, por lo que se repitió el procedimiento, con similares resultados. Además de los LPT periódicos, se añadió terapia inhalada con GM-CSF (Sargramostim®) en dosis de 250 µg cada 12 horas a semanas alternas. Se utilizó el nebulizador LC-Plus Pari con compresor Pari-Turbo-Plus y válvula de interrupción manual. Mediante dicho tratamiento, el paciente presentó aumento de disnea con necesidades altas de oxigenoterapia y empeoramiento radiológico, por lo que se cambió a vía subcutánea, 250 µg cada 24 horas. Debido a que la evolución siguió siendo tórpida, se inició tratamiento con dos dosis endovenosas de rituximab 1g, separadas entre sí 15 días, sin mejoría. A lo largo del proceso, tuvo infecciones respiratorias reiteradas, la última de ellas por *Mycobacterium avium intracellulare*. La LDH ascendió hasta 1580 UI/l. El paciente falleció por insuficiencia respiratoria, 2 años después del diagnóstico de su enfermedad, habiéndosele realizado un total de 9 LPT.

## Discusión

La etiopatogenia de la PAP está relacionada con la disminución de la capacidad fagocítica del macrófago alveolar, debido a un fallo a nivel del receptor de GM-CSF. Esta citocina está relacionada con la activación de los macrófagos para la fagocitosis, que al no producirse, provoca el acúmulo de material lipoproteico dentro de los alveolos. Se han descrito tres formas de presentación: Hereditaria o genética, primaria o idiopática y secundaria. En las tres, es característico el patrón "en empedrado" o *crazy-paving* en la TCAR, que se describe como un engrosamiento de los septos interlobulares superpuesto a un infiltrado en vidrio deslustrado, de forma parcheada o difusa. Sin embargo, este patrón puede observarse en otra patología, como infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, carcinoma bronquioalveolar, sarcoidosis o neumonía intersticial no específica o hemorragia alveolar. Por ello, para el diagnóstico de certeza se necesita realizar un LBA o biopsia pulmonar, con hallazgo de material lipoproteico PAS positivo intraalveolar. Las alteraciones de laboratorio más comunes son: poliglobulia, hipergammaglobulinemia y LDH aumentada. Las pruebas funcionales respiratorias suelen mostrar un patrón restrictivo con una disminución de la DLCO.

La forma primaria es la más frecuente (90%)<sup>1</sup>. En la actualidad se asume que su causa es autoinmune, debida a la presencia de autoanticuerpos anti GM-CSF, siendo su determinación con ELISA el *gold standard*. Estos anticuerpos causan además una disfunción de los neutrófilos, que podría estar relacionada con la alta incidencia de infecciones por bacterias poco habituales<sup>6</sup>, como *Mycobacterium avium intracellulare*. Su principal tratamiento consiste en realizar LPT



Figura 1. Rx de tórax en la que se evidencia alveograma bilateral

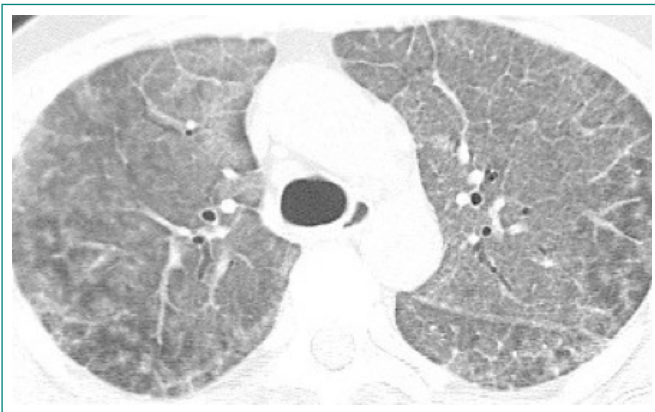


Figura 2. TCAR en la que se evidencia patrón "en empedrado"

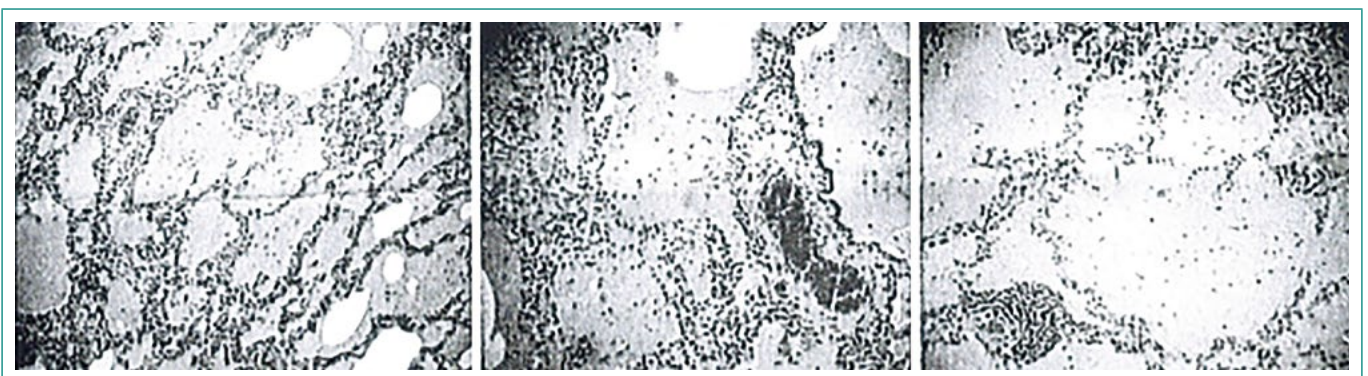


Figura 3. Biopsia pulmonar que confirma el diagnóstico de PAP

terapéutico secuencial, tras el cual se suele producir una mejoría significativa, sobre todo de la disnea de esfuerzo. El curso clínico posterior es variable: un 30-40% no requiere más tratamiento, mientras que el resto puede precisar lavados repetidos, o asociar otras medidas de tratamiento por mala evolución. De acuerdo a esto último, se han desarrollado varias líneas de investigación para el tratamiento de la PAP primaria. Una de ellas es la terapia con GM-CSF exógeno, en monoterapia o en combinación con LPT<sup>2</sup>. Este fármaco se puede emplear vía endovenosa o inhalada, con una tasa de respuesta del 59%<sup>3</sup>. Otra línea de tratamiento es el Rituximab, un anticuerpo monoclonal agonista del antígeno CD20 de los linfocitos B, con el objetivo de conseguir una depleción de las células B, y con ello la disminución de la producción de auto-anticuerpos<sup>3</sup>.

La PAP secundaria se ha relacionado con inhalación de polvos inorgánicos (silicio, aluminio, titanio), inmunodepresión, fármacos (busulfano, clorambucilo) y sobre todo con enfermedades hematológicas (leucemias, linfomas y síndromes mielodisplásicos). La asociación con la trombocitemia esencial, aunque excepcional, también ha sido descrita<sup>5</sup>. Generalmente su diagnóstico se realiza en casos evolucionados de la enfermedad hematológica, con insuficiencia respiratoria no filiada, junto con patrón "en empedrado" en la TCAR, que a diferencia de la PAP primaria suele ser difuso y no parcheado<sup>4</sup> necesiándose igualmente LBA o biopsia para su diagnóstico de certeza. También se ha asociado a infecciones oportunistas, como causa o consecuencia, como *Nocardia spp*, *Pneumocystis jirovecii* o *Mycobacterium spp*. El tratamiento de la PAP secundaria consistiría en solucionar la patología primaria, junto con tratamiento sintomático con LBA. Se ha observado un peor pronóstico con respecto a la autoinmune, con una media de supervivencia de 16-20 meses tras el diagnóstico, según las series.

Como conclusión, pensamos que nos encontramos ante un caso interesante, con mala evolución pese a las diferentes líneas de tratamiento disponibles

para la PAP, que nos hace replantearnos su etiología. Esto, en el contexto de enfermedad hematológica documentada, nos plantea la posibilidad de que estemos ante un caso de PAP secundaria, mucho menos común, y por ello resistente a la terapia biológica. El patrón de la TCAR difuso también lo apoya. Sin embargo, no podemos descartar la posibilidad de se trate de una PAP primaria, puesto que no se pudo llevar a cabo la determinación de anticuerpos anti GM-CSF.

---

## Bibliografía

1. Borie R, Danel C, Debray M-P, Taille C, Dombret M-C, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 120, 98-107.
2. Campo I, Kadija Z, Mariani F, Paracchini E, Rodi G, Mojoli F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic and therapeutic challenges. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012, 7:4.
3. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Meziane M, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2011. 38:1361-1367.
4. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136:1348-1355.
5. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: premortem cases in Japan. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 465-8.
6. Rodríguez Portal JA, Rodríguez Becerra E, Sánchez Garrido, A. Proteinosis alveolar. Respuesta al tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos por vía inhalada. *Archivos de bronconeumología* 2009;45(3)150-152.