

CASOS CLINICOS

Proteinosis Alveolar Pulmonar

*José Portugal Vivanco**, *Ebert Torres***,
*Fernando Ruiz Valencia****, *Carlos Minauro*****

RESUMEN

El primer caso de Proteinosis Alveolar Pulmonar (PAP) fue reportado en 1958 por Rosen, es una rara enfermedad caracterizada por la acumulación de material proteináceo dentro de alvéolo. Tal como sucede con muchas enfermedades infrecuentes, la experiencia acumulada con PAP es diseminada, con únicamente 139 pacientes en la serie más grande que ha sido reportada, a nuestro conocimiento 332 casos reportados en la literatura médica. La edad promedio es 42 años (rango de 21 a 67 años), la mayoría son varones, fumadores, no conocida relación con HIV. Algunas veces asociado con enfermedades sistémicas como cáncer de mama, mielodisplasias, enfermedad del pericardio, enfermedad inflamatoria del intestino.

Los síntomas más comunes al momento del diagnóstico fueron la disnea y tos (79%). El examen físico reveló crepitantes en 50%, sibilantes en 25%, y cianosis en 21%. La Rx tórax mostró un patrón acinar en la mayoría de pacientes (62.5%), este infiltrado fue difuso con distribución perihiliar. La Espirometría y volúmenes pulmonares reveló leve defecto ventilatorio restrictivo con desproporcionada disminución de la capacidad de difusión de CO. Levemente hipoxémicos con gradiente aumentada. DHL levemente elevada.

Un temprano reporte de Summers sobre 93 pacientes sugiere una mortalidad de 39.7% debido a insuficiencia respiratoria hipóxica o enfermedades complicantes durante un período de 17 años. En contraste, recientes experiencias de ambos la Clínica Mayo y de Japón sugieren una mortalidad de 8.8% y 0% respectivamente.

Hay también incertidumbre acerca de los métodos de diagnóstico y tratamiento para PAP. En tempranas series de Davidson y Macleod el diagnóstico por toracotomía o por trocar de biopsia; mientras la más reciente experiencia de Asamoto reporta suceso diagnóstico por broncoscopia en 89.7% de 68 casos. El rol de la broncoscopia en el establecimiento del diagnóstico es controversial.

Lavado pulmonar total fue necesario en el manejo médico por un período de 8.4 años (rango de 5 meses a 21 años); siendo su indicación más importante para lavado pulmonar total la disnea y la hipoxemia. En promedio el lavado fue realizado 3.3 veces por paciente (2 a 8). El volumen promedio de cada lavado es 11.8 +/-3.68 L. El BAL como diagnóstico de PAP es opaco, lechoso, con rasgos microscópicos de eosinófilos difusos, grandes cuerpos de eosinófilos, y pocos macrófagos; proteínas surfactantes A y D han sido reportados elevados en el BAL.

En esta era terapéutica, aún permanece incierto la necesidad del lavado pulmonar total, especialmente debido a la historia natural variable de la enfermedad, la cual incluye remisiones espontáneas y debido a posibles alternativas de tratamiento como es trasplante de médula ósea y reconstitución hematopoyética de la deficiencia de GM-CSF, como ha sido mostrado revertir la enfermedad en ratones.

Departamento de Medicina del Hospital Central FAP

* Jefe del Servicio de Neumología

** Jefe del Servicio de Patología

*** Médico Neumólogo Asistente

**** Residente de III año de Neumología

Referente a la historia natural variable, una gran minoría de pacientes (46%) seguidos alrededor de un prolongado período de tiempo nunca requirieron lavado pulmonar total. Al mismo tiempo, algunos pacientes requirieron repetidos lavados pulmonares totales por recurrencia de signos y síntomas de PAP.

El pronóstico es variable, 1/3 tiene un episodio y ello remite sólo, 1/3 lo repite dos o tres veces en el curso de uno u dos años, y un tercio lo presenta continuamente y son los de peor pronóstico e incluso algunos terminan en fibrosis pulmonar.

SUMMARY

First reported by Rosen in 1958, pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is an uncommon disorder that is characterized by accumulation of proteinaceous material within alveoli. As with many uncommon diseases, the cumulative experience with PAP is sparse, with only 139 patients in the largest single report and with, to our knowledge, 332 total patients reported in the literature. Their mean age is 42 years (range, 21 to 67 years of age), mostly is male, or former smoker. No patient were known to be infected with HIV. Some of the following systemic diseases are present as breast cancer, myelodysplasia, pericardial disease, inflammatory bowel disease.

The most common symptoms at presentation were dyspnea and cough, both of which were present in 79% of patients. Physical examination revealed rales in 50% of patients, clubbing in 25%, and cyanosis in 21%. The plain chest radiograph showed an alveolar-filling pattern in most patients (62.5%), infiltrates were mostly diffuse but showed a perihilar distribution. Spirometry and lung volumes revealed a mild restrictive ventilatory defect, however, the diffusion capacity is disproportionately, and severely reduced.

An early report by Summers on 93 patients suggested a 39.7% mortality rate due to hypoxic respiratory failure or complicating diseases during a follow-up period of up to 17 years. In contrast, recent experiences from both the Mayo Clinic and from Japan suggest mortality rates of 8.8% and 0% respectively.

There also is uncertainty about the methods of diagnosis and treatment for PAP. An early series by Davidson and Macleod advocates diagnosis by thoracotomy or trocar biopsy, whereas the more recent experience of Asomoto reports successful diagnosis by bronchoscopy in 89.7% of the cases. The role of the bronchoscopy in establishing the diagnosis of PAP remains controversial.

Whole lung lavage was necessary by the managing physicians over a mean follow-up interval of 8.4 years (range, 5 months to 21 years); universal indications for whole lung lavage were dyspnea and/or hypoxemia. Whole lung lavages over the course of their illness (mean, 3.3 lavages/patient; range, 2 to 8 lavages/patients). Whole lung lavages for which data were available, the mean lavage volume was 11.8±3.68 L. BAL fluid in PAP to be opaque and milky, with microscopic features of diffuse eosinophilic staining, large eosinophilic bodies, and fewer alveolar macrophages; surfactant proteins A and D have recently been reported to be elevated in the BAL fluid of patients with PAP.

In the current therapeutic era, another remaining uncertainty about PAP is the need for whole lung lavage, especially because of the variable natural history of the disease (which includes spontaneous remissions) and because potential alternative treatments are emerging as is bone marrow transplantation and hematopoietic reconstitution of GM-CSF-deficient mice has been shown to reverse this abnormality.

Regarding the variable natural history, a large minority of patients (46%) followed over a prolonged period never required whole lung lavage. At the same time, some patients require repeated whole lung lavage for recurring signs and symptoms of PAP.

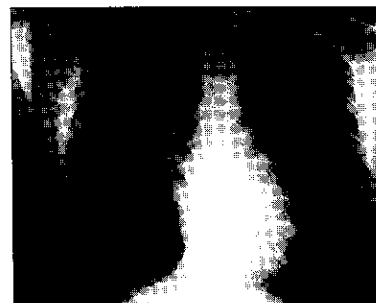
The prognosis is variable, 1/3 was one time and they only remit, 1/3 repeat 2 or 3 times in the course of one or two years needing total lung lavages; and a third continually appeals the square again they are those that have a worse prognosis being able to finish in lung fibrosis.

HISTORIA CLINICA

Paciente de sexo masculino, 23 años, natural de Arequipa, procedente de Lima. Cadete del EOFAP IV año. En el examen de la evaluación anterior a su graduación; encontrándose asintomático respiratorio; en un estudio de Fotoroentgen se observó un infiltrado intersticio-acinar en tercio superior de hemitórax derecho y tercio medio de hemitórax izquierdo; no refiere pérdida de peso. Niega antecedentes personales y familiares de importancia. Parotiditis a los 11 años, fractura de codo a los 12 años. Nunca a recibido transfusiones de sangre. No enfermedades infecto contagiosas ni alergias. Tabaco en forma social. Refiere haber tenido contacto con pacientes con un paciente con TBCP en forma ocasional; tres meses antes había tenido un entrenamiento bastante exigente con Vitor (Arequipa). En el último año allí hizo el curso de supervivencia en la selva.

Paciente se hospitaliza el 19-01-98, para el estudio. En la Rx de tórax de ingreso se confirma los hallazgos de la fotoroentgen (ver imágenes en los cuadros que

acompañan la presentación). Leucocitos 4100, abastionados 4%, segmento 48%, eosinófilos 0%, basofilos 1%, monocitos 3%, linfocitos 48%, hemoglobina 5.5; VSG 12; glucosa 93 mg%, urea 27, creatinina 0.7, el ácido 7.6 úrico; las proteínas 8.3 totales, albúmina 3.7 TGO 21, TGP 26, FA 31, BT 0.46, BD 0.24, DHL 113, U/L, Calcio 8.7, Na 145.2, K 4.51, CI 91, que el normal orina. Perfil de coagulación normal. La investigación del BAAR en esputo inducido entres muestras es negativo para Bk. Cultivo de gérmenes y hongos negativo. Parásitos en negativo de la heces. AGA Fi02 0.21 Ph 7.376, PaC02 38.2, HC03 24.3 Pa02 105.6, Saturación 02 98.4% HIV (-). El estudio de Broncofibroscopía no revela lesiones endobronquiales. Se hizo lavado y cepillado bronquial, BAL, se aspiró Lóbulo superior derecho y segmento 6 del hemitórax izquierdo siendo los resultados negativos para los gérmenes comunes, el *Neumocystis carinii* y *Nocardia*, hongos, parásitos y frotis de Bk y cultivo. El BAL fue informado así: "La muestra constituyó macrófagos, linfocitos y polimorfonucleares. No se obser-



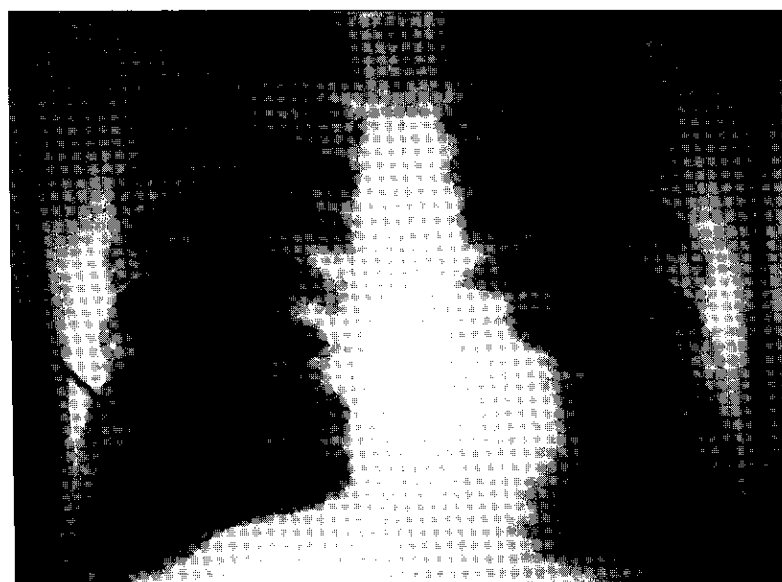
Fotografía N° 2. Radiografía de tórax (Marzo 1998) Post Lavado pulmonar.

va *Neumocystis carini*, ní atipia celular. El estudio de Médula óseo fue normal".

Pese a no encontrarse Bk por el tipo de lesiones y el antecedente de contacto cercano con un paciente de TBCP recibió tratamiento específico durante 20 días sin ninguna variación en la radiografía de tórax, encontrándose el paciente en todo momento asintomático.

Razón por la que se reevalúa el caso, en el TAC de Tórax se aprecian lesiones bilaterales de aspecto intersticio acinar, lesiones en mosaicos en LSD y tercio medio de HTI; se programa una nueva Broncofibroscopía para biopsia transbronquial bajo guía Fluoroscópica y nuevo estudio de BAL.

En el estudio no se le encuentra lesión endobronquial alguna. El BAL del LSD es la muestra es informada constituida por grumos de material proteinaceo, con macrófagos 4%, eosinófilos 0% y polimorfonucleares 93%, sin los gérmenes ní atipia celular; el estudio citoquímico reveló lípidos no dosables; fosfolípidos, "Proteínas 0.20 g/dL, albumina 0.12 g/dL. Se tomaron 6 muestras de biopsia transbronquial del LSD, 5 se enviaron a patología y uno al laboratorio para la investigación de BK y gérmenes. El resultado de patología fue Proteinosis alveolar (la patología se puede apreciar en las fotos que se acompañan).



Fotografía N° 1. radiografía de tórax (Febrero 1998).



Fotografía N° 3. Rx. Tórax (Setiembre 1999).

Su estudio se complementan con pruebas de función pulmonar donde se aprecia ligera disminución de TLC medido por Pletismografía, los Flujos en rango normal y la Capacidad de Difusión de CO reducida. (se acompañan los estudios de las pruebas llevados a cabo en 98 de Febrero).

Con este diagnóstico y de acuerdo al período de observación inicial en el cual las lesiones no mostraban mejoría alguna se le sometió a un lavado pulmonar del HTD y LM en una primera oportunidad y luego se repitió el lavado del HTI 15 días después; obteniéndose mejora radiográfica de las lesiones de ambos campos pulmonares; como se aprecia en las radiografías de Marzo del 98 y las pruebas funcionales que repitieron en esas mismas fechas. Se utilizó para estos lavados parciales en promedio 5 L de suero fisiológico, aspirándose en promedio el 80% de lo inyectado. Se obtuvo al inicio de la aspiración un líquido de aspecto lechoso que conforme se lavaba (luego de más o menos entre 2 a 3 L por lóbulo) las características del líquido mejoraban siendo casi semejante al suero ingresado. Estos lavados en promedio demoraban 2-3 horas, no presentando el paciente ninguna complicación luego de los mismos.

En el curso del año 98 se pre-

sentó nuevamente las lesiones radiográficas ya descritas tres meses luego del anterior lavado por lo que se le programó un nuevo lavado pulmonar del HTD, con iguales características tanto en el procedimiento como en el resultado del BAL y los estudios del aspirado y cepillado bronquial; así como los exámenes bioquímicos usuales, y ya descritos; observándose luego de un período de entre 15 y 30 días una mejora funcional y radiográfica luego del mismo. En todo el momento estuvo asintomático.

Lamentablemente, después de casi 6 meses de evolución radiográfica más o menos favorable, donde las imágenes radiográficas casi habían desaparecido, el paciente de nuevo recaer en febrero de 1999 con compromiso bilateral, similar a las lesiones iniciales. Se hace una consulta en USA, donde el paciente fue evaluado y ellos recomiendan nebulizaciones a presión positiva con Acetilcisteína y Heparina cada 24 horas por 20 minutos.

Habiendo recibido 3 meses de tratamiento regular, supervisado con este tipo de nebulizaciones donde las lesiones no muestran una mejoría evidente y al contra-

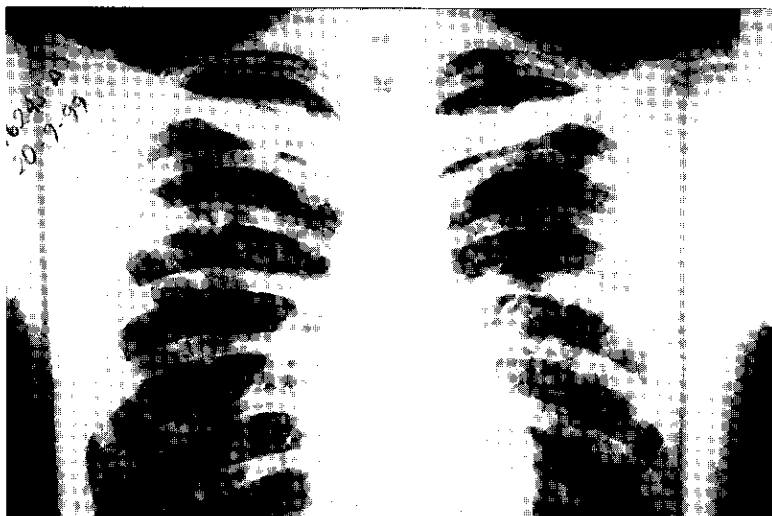
rio, luego de cumplir el último mes las mismas muestran un empeoramiento con lesiones que comprometen ambos campos pulmonares casi en su totalidad y con las características iniciales ya referidas. En el momento, está a la espera de nueva reevaluación en USA para plantear nuevas opciones de tratamiento como Lavado Pulmonar Total o los que han aparecido últimamente como la administración de GM-CSF.

Este paciente ha tenido en tres ocasiones lavados pulmonares parciales, en dos de ellas HTD y uno del HTI durante el años de 1998, luego de las mismas la evolución de las lesiones mejoraron hasta Febrero de 1999 que recaen.

EXAMENES AUXILIARES:

Las radiografías y el TAC torácico demuestran compromiso bilateral importante en ambos campos pulmonares. Los estudios para la investigación de Bk, Nocardia, Neumocystis, y otros gérmenes han sido negativos.

La patología revisada en Patología del Hospital Central FAP, como por patólogos del medio extranjero confirmaron el diagnóstico de Proteinosis alveolar.



Fotografía N° 4. Rx. Tórax (20 Setiembre 1999). Recaida.

La bioquímica del líquido bronquial-alveolar ha sido confirmatoria.

Los estudios de Función Pulmonar han mostrado al inicio leve compromiso restrictivo con moderada disminución de la capacidad de difusión de CO, sin alteración de los flujos pulmonares; medido por Pletismografía y método de single Breath.

Tratamiento:

En la literatura mundial y con especialistas extranjeros consultados (Clínica Mayo de Rochester, y John Hopkins de Baltimore) se recomienda el lavado pulmonar total como un tratamiento más conveniente para este caso y de acuerdo a la evolución ver otras opciones de tratamiento.

Este tipo de tratamiento se le proporcionó al paciente en tres ocasiones en el Hospital Central FAP, durante 1998, pero sólo del lavado pulmonar parcial, por falta de un soporte adecuado para la succión del material del lavado en forma continua, y no en la forma clásica de aspiración a través del canal de succión de BF en forma manual, lo que hacía que se demorase mucho para obtener entre 60-80% del suero que se inyectaba para el lavado, y por lo tanto la demora en el tiempo



Fotografía N° 5. Biopsia Pulmonar Tranbronquial.

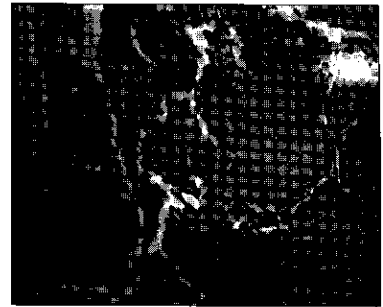
de anestesia general y del procedimiento (en promedio 3 horas); siendo los resultados parcialmente positivo luego del procedimiento.

Evolución:

Ya se mencionó que ha sido desfavorable. Inicialmente mostró una buena evolución al primer procedimiento, con resolución de las lesiones en un 90%. El último procedimiento el resultado fue favorable en un 50% inicialmente y en el transcurso de 3 meses estas lesiones casi habían desaparecido.

Es luego de 6 meses de este último procedimiento que se aprecian lesiones radiográficas en un control, en el cual el paciente no refería molestia alguna, que nuevamente las lesiones bilaterales se apreciaban en tercio superior de HTD y escasamente parahiliar izquierda, por lo cual se la interconsulta en USA, en "Pulmonary Consultant of Palm Beaches", Florida, en febrero de 1999. Se recomendó un tratamiento de Nebulizaciones a presión positiva.

Luego de tres semanas de tratamiento con Nebulizaciones presión positiva con Acetilcisteína + Heparina en los cuales evolucionó con ligera mejoría, fue remitido



Fotografía N° 6. Biopsia Pulmonar Tranbronquial.

do para continuar este tratamiento en Perú bajo supervisión de nosotros, lo cual se ha venido cumpliendo en forma regular durante tres meses, en los cuales la evolución radiográfica ha sido inicialmente en forma estacionaria y durante el último mes presenta, nuevamente, un mayor compromiso de ambos campos pulmonares; implicando esto un pronóstico reservado.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N England J Med* 1958; 253:1123-1142.
2. Summer JE. Pulmonary alveolar proteinosis: review of the literature with follow-up studies and a report of two new cases. *Calif Med* 1966; 104:428-436.
3. Prakash UBS, Barhan SS, carpenter HA, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: experience with 34 cases and a reeviw. *Mayo Clinic Proc.* 1987; 62: 499-518.
4. Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis: clinical observations of 68 patients in Japan. *Jpn J Thorac Dis* 1995; 33: 835-845.
5. Davidson JM, Macleod WM. Pulmonary alveolar proteinosis. *Br J Dis Chest* 1969;63:13-28.
6. Smith LJ, Ankin MG, Katzenstein AL, et al. Management of Pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1980; 78: 765-770.
7. Bala RM, Soidal DP. Pulmonary alveolar proteinosis: a case report and a review of the literature. *DIS Chest* 1966; 49:643-651.
8. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM, opdate on the clinical diagnosis management and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1984; 85: 550-558.
9. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, et al Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1997;111:460-466.
10. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al Pulmonary surfactant protein A concentration in bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1993;103;103:496-499.
11. Lawrence SG, Mani SK, Curtis MC. Pulmonary Alveolar Proteinosis. Clinical features and outcomes. *Chest* 1998, 114: 1357-1362.