

Disnea progresiva e infiltrados pulmonares alveolares: acerca de un caso de Proteinosis Alveolar Pulmonar

Progressive Dyspnea, alveolar pulmonar infiltrates: about a case of Alveolar Proteinosis

Silvana Varela M,* Mario Lanza,+ Cecilia Varela-Martinez,**

RESUMEN. La evaluación de un paciente con síntomas respiratorios subagudos o crónicos como tos y disnea y con presencia de infiltrados pulmonares difusos requiere un protocolo de investigación para establecer su etiología y tratamiento específico. Se presenta un caso poco frecuente de paciente con enfermedad difusa del parénquima pulmonar, en quien por una serie de exámenes, incluyendo baciloscopías seriadas, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax, espirometría, broncoscopia y biopsia por toracotomía abierta se diagnosticó Proteinosis Alveolar. El paciente ha tenido buena respuesta a los lavados pulmonares.

Palabras clave. *Enfermedad pulmonar. Lavado Broncoalveolar. Proteinosis alveolar pulmonar.*

ABSTRACT. The evaluation of a patient with subacute or chronic symptoms like cough, dyspnea and diffuse pulmonary infiltrates requires a study protocol to establish the etiology and specific treatment. We present a rare case of a patient with diffuse pulmonary

parenchymal disease, in whom a series of tests including serial sputum smear, chest X-Ray, high resolution computerized tomography, spirometry, bronchoscopy and biopsy by open thoracotomy demonstrated alveolar proteinosis. The patient has had good response to pulmonary lavages.

Keywords. *Lung Diseases. Bronchoalveolar. Lavage Pulmonary Alveolar Proteinosis.*

INTRODUCCIÓN

La sospecha de la presencia de una enfermedad difusa del parénquima pulmonar en un paciente, inicia con los hallazgos de la radiografía de tórax, usualmente realizada en una persona con síntomas respiratorios. Múltiples enfermedades pueden ofrecer el patrón radiológico de infiltrados reticulares o reticulonodulares o reticuloalveolares, desde enfermedades infecciosas, ocupacionales, autoinmunes, hasta enfermedades neoplásicas. Generalmente se necesita llegar a procedimientos invasivos para establecer el diagnóstico definitivo para dar el tratamiento específico. El proceso se inicia con una exhaustiva anamnesis para encontrar antecedentes de exposición a humos o polvos (neumoconiosis), historia de antecedentes familiares, datos regionales o locales sobre prevalencia de infecciones

* Especialista en Anatomía Patológica. Profesor titular III. Departamento de Patología. UNAH.

+ Neumólogo. Instituto Cardiopulmonar.

** Neumóloga. Instituto Cardiopulmonar.

Dirigir correspondencia a: silvanavarela58@hotmail.com

(micosis, tuberculosis), historia clínica detallada por ingesta de medicamentos, presencia de enfermedades autoinmunes o neoplásicas.¹ La tomografía axial computarizada de alta resolución mejora la visualización de la lesión, su extensión y ubicación lo cual permite posteriormente, ubicar el mejor sitio para toma de biopsia vía broncoscopia, toracoscopia o biopsia a cielo abierto.¹ A continuación se presenta un caso clínico de un paciente con síntomas respiratorios, de evolución insidiosa y progresiva (disnea y tos) y hallazgos radiológicos compatibles con una enfermedad intersticioalveolar difusa que correspondió a Proteínosis Alveolar (PAP), causa relativamente rara de enfermedad pulmonar difusa, en donde los alvéolos se llenan de material proteináceo -positivo con la tinción de PAS- el cual interfiere con el intercambio gaseoso de la persona. Se discute el abordaje y criterio diagnóstico y se describe el tratamiento llevado a cabo.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 31 años de edad procedente de Cholulteca, vendedor, trabajó en bodegas de refrescos y dos años previo a sus síntomas, como transportista, no fumador, combe negativo. Historia de un año de evolución de disnea progresiva de esfuerzos y tos con flema clara. Negó hemoptisis, fiebre, dolor torácico o edemas. Refirió además pérdida de peso de 15 lbs en el lapso de un año. Por tales síntomas visitó el centro de salud de la localidad donde se le practicó baciloscopías seriadas las cuales fueron negativas y además se investigó VIH por medio de test de Elisa en tres ocasiones, las cuales fueron también negativas. A pesar de ello se le inició tratamiento antifímico en su localidad, basados en el cuadro clínico e imagen radiológica. A los tres meses y estando en segunda fase del tratamiento fue remitido al Instituto Nacional del Tórax (actualmente llamado Instituto Nacional Cardiopulmonar) por persistencia de síntomas e infiltrados en la radiografía de tórax, bajo la sospecha de micosis pulmonar o neumoconiosis. El paciente negó padecer de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, alergias enfermedades autoinmunes o consumo de drogas, exposición fuera de lo usual a polvos, humos o irritantes. Al examen físico se le encontró signos vitales normales, y a excepción de hipoxemia con saturación de 84% a aire ambiental y roncus en campos pulmonares, el resto del examen físico fue normal. No se observó cianosis ni dedos en palillo de tambor. Se le realizó radiología de tórax (Figura No. 1)

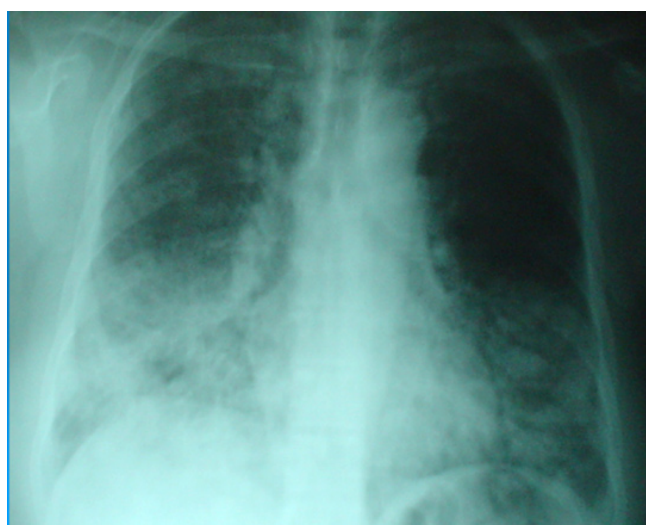


Figura No 1. Rx de Tórax. Infiltrados alveolares de predominio en las bases pulmonares.

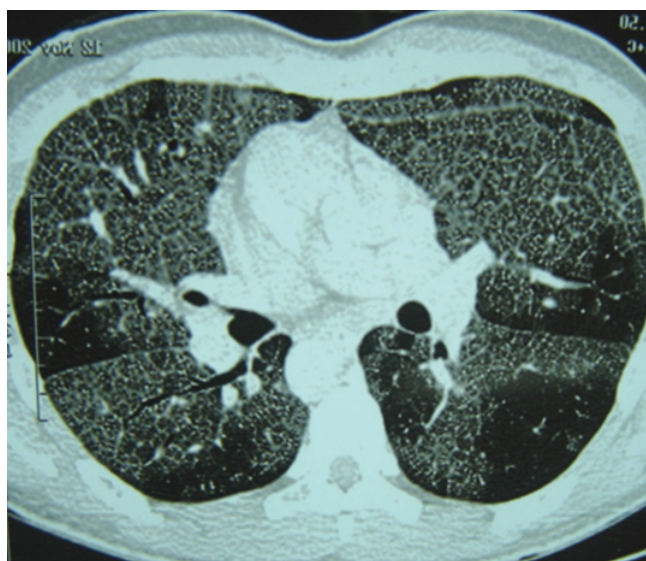


Figura No. 1B. TACAR de Tórax. Infiltrado alveolar difuso acompañado de un patrón lineal fino superpuesto que dibuja los tabiques interlobulillares y dan una imagen de "pavimento roto".

y se encontró infiltrado intersticial bilateral con llenado alveolar bibasal, corazón normal. Se ingresó con el diagnóstico de Neumonitis Intersticial a estudiar. Durante su hospitalización se le realizó Tomografía axial helicoidal de tórax, la cual evidenció corazón de tamaño normal, mediastino normal; la ventana para parénquima pulmonar demostró la presencia de infiltrados intersticioalveolares, difusos, que afectaba ambos campos pulmonares, con pre-

dominio en las bases; sin engrosamiento pleural ni nódulos. Los exámenes de laboratorio fueron los siguientes: Tipos sanguíneo O positivo, hemoglobina 18.4 g/dL, hematocrito 53 %, glóbulos blancos 9,100 cel/mm³, plaquetas 427,000. TP y TPT normales. Glucosa de 79 mg/dL, BUN 25 mg/dL; examen de orina normal. IgE 83 iu/ml (normal hasta 120 IU/ml). La espirometría demostró la presencia de un defecto restrictivo severo con Capacidad Vital Forzada (CVF) de 1,89 L (47%), Volumen Espiratorio Forzado en un segundo (VEF₁) 1,14 L (32%), %VEF1 de 99%, MEF25-75 de 0,77 L/s (23%). El electrocardiograma fue normal. No se efectuó gasometría por estar equipo en malas condiciones. Se le efectuó broncoscopia que reportó hallazgos macroscópicos normales, se tomó biopsia transbronquial, la cual fue evaluada histopatológicamente siendo descrita la presencia de tejido con epitelio respiratorio superficial por debajo del cual se observó escaso tejido que mostró edema y se reportó como biopsia muy superficial inadecuada para diagnóstico. El cepillado y lavado bronquial fueron negativo por malignidad, La coloración de Ziehl Neelsen fue negativa. El paciente fue sometido a biopsia a cielo abierto el 20 de nov de 2002 donde se obtuvo fragmento de lóbulo inferior derecho. El estudio histopatológico reportó: parénquima pulmonar

en el que se observa el 95% de los alvéolos ocupados por material granular eosinofílico, positivo a la tinción de PAS (mucopolisacáridos), algunos alveolos contienen macrófagos espumosos; los tabiques alveolares presentan escaso infiltrado inflamatorio crónico e hiperplasia focal del epitelio; Tinción de Fite Faraco negativa. El cuadro histológico correspondió a proteinosis alveolar (Ver Figura No. 2).

Se le realizó lavado bronquioloalveolar izquierdo de acuerdo al siguiente procedimiento: previo consentimiento informado y bajo anestesia general con propofol, midazolam y relajación con atracurio se procedió a intubación con tubo de doble lumen verificando posición con broncoscopio y conexión de una de las ramas del tubo a maquina de anestesia y ventilación controlada con volumen tidal 300 ml, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) 100%, por la rama contralateral se instiló alícuotas de 1000 cc solución salina estéril al 0.9% a 37°C de temperatura, luego se dejaba drenar por gravedad. El procedimiento se realizó con un volumen de 21 L hasta obtener líquido drenado claro. El balance de volumen instilado de 21 L menos el volumen drenado de 20,900 ml fue menor de 100 ml. Luego se procedió a cambiar el tubo de doble lumen por uno de lumen único y se

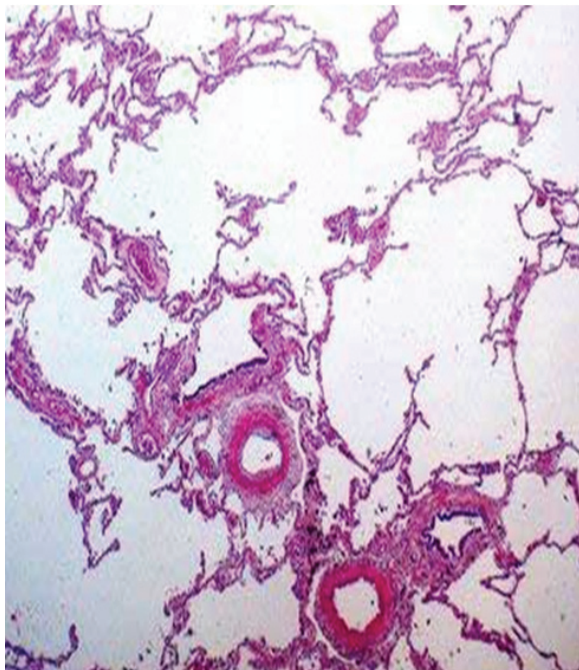


Figura No. 2. A. Histología normal del pulmón. Se observa los espacios alveolares sin contenido en su interior. Compárese con la figura No. 2B.

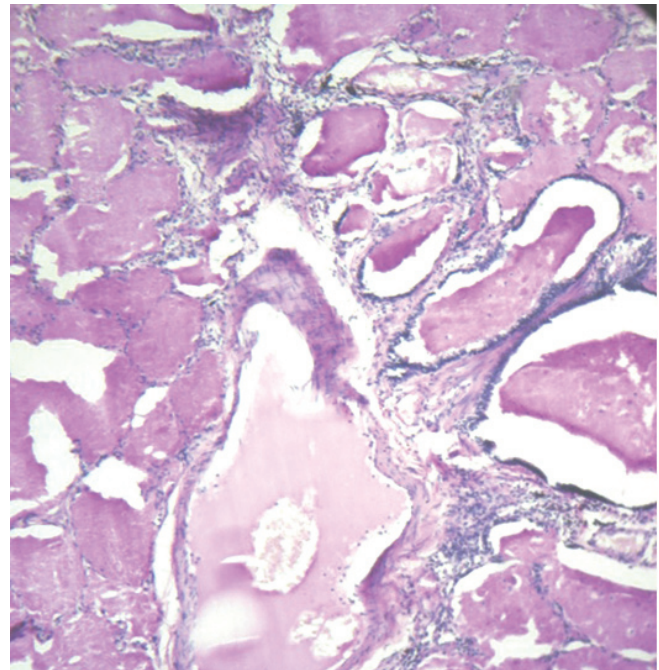


Figura No. 2 B. Proteinosis alveolar. Alveolos y bronquiolos ocupados por material proteinaceo que con la tinción de PAS se tiñe de color púrpura. 10 x.

conectó a ventilación mecánica controlada, posteriormente a SIMV (Ventilación Intermitente Sincronizada Mandatoria) hasta recuperar parámetros ventilatorios óptimos de ventilación para extubación. El paciente fue extubado cinco horas después, en condiciones estables, con saturación de oxígeno del 97%, frecuencia cardíaca de 80/min y presión arterial de 100/70. Desde entonces se le han realizado lavados bronquioloalveolares terapéuticos cada 6 meses, alternando los campos pulmonares, haciendo a la fecha un total de ocho procedimientos, el último en marzo del 2007. Durante los procedimientos se han presentado algunas dificultades como la retención de líquido en la vía aérea, habiendo necesidad de efectuar maniobras de la posición e inclinarlo en Trendelenburg hasta 45 grados y quinesioterapia para lograr un adecuado balance hídrico; desaturación de oxígeno con la presencia de enfermedad bilateral, hipotermia taquicardia, hipotensión, tiempo anestésico prolongado (hasta cinco horas). Todas estas dificultades y complicaciones han sido resueltas y el paciente se encuentra actualmente en buenas condiciones, con actividad física moderada.

DISCUSIÓN

La proteinosis alveolar (PAP), también conocida como fosfolipoproteinosis alveolar, es una entidad rara que se presenta como una enfermedad difusa del parénquima pulmonar. Se caracteriza por la acumulación dentro del espacio aéreo alveolar de gran cantidad de material rico en proteínas y lípidos similares al surfactante²⁻⁴. De forma característica no se encuentran o hay muy poca expresión de elementos inflamatorios, tampoco hay destrucción de la arquitectura pulmonar. En un estudio de resultados de biopsias a cielo abierto para diagnóstico de enfermedad difusa del parénquima pulmonar el 4% correspondió a esta entidad⁵. En Honduras, en el Departamento de Estadísticas del Instituto Nacional del Tórax, se encontraron tres casos diagnosticados de PAP en el período de 1996 a 2006, aunque no hay publicado ningún otro caso en las Revistas Médicas locales indizadas (BIMENA accesado el 15 de junio del 2007. Accesible en www.bimena.hn).

La PAP es más frecuente en hombres y en edades entre 30 a 50 años, tal como en el caso presentado, pero también puede observarse en niños y en ancianos²⁻⁴. Los datos clínicos más frecuentes son la presencia de disnea progresiva e insidiosa, tos ocasionalmente con esputo que puede ser

espeso y proteináceo. Es infrecuente la historia de hemoptisis o dolor torácico pero puede haber afección del estado general como pérdida de peso y fiebre²⁻⁴. La presencia de fiebre hace imperativo excluir etiología infecciosa. En este caso, el paciente inició sus síntomas de manera insidiosa con disnea de esfuerzo y tos; aunque no presentó fiebre si refirió pérdida de peso. Como el paciente presentó infiltrados pulmonares la primera posibilidad a investigar dado el contexto epidemiológico de nuestro país fue la Tuberculosis y HIV, por lo cual en Choluteca le realizaron estudios encaminados a confirmar esas posibilidades, en primera instancia con tinciones por BAAR en esputo seriados las cuales fueron negativas y serología para HIV que también fueron negativas. A pesar de ello se inició tratamiento antifúngico de prueba, el cual no fue exitoso y retrasó el diagnóstico correcto. Estas experiencias refuerzan la recomendación de insistir en establecer el diagnóstico preciso en pacientes con sintomatología respiratoria crónica, infiltrados pulmonares y baciloscopías negativas, pasando a una segunda ronda de exámenes que incluyen el envío de muestras para cultivo por *M. tuberculosis*, que es más sensible que la baciloscopia^{2-4,6} y la investigación por otras enfermedades infecciosas crónicas, autoinmunes o neoplásicas.

Para visualizar mejor los infiltrados vistos en la radiografía simple de tórax, se indicó una Tomografía de alta resolución del tórax. La imagen tomográfica en la PAP muestra infiltrados alveolares más pronunciados en las bases o en los hilios y menos densos en la periferia, con áreas bilaterales extensas de atenuación en vidrio esmerilado y un patrón lineal fino superpuesto que dibuja los tabiques interlobulillares dando una imagen como de pavimento roto; a pesar de que hay amplias zonas de ocupación alveolar es raro ver broncograma aéreo, sin embargo la imagen radiológica puede ser muy variada, reticulonodular, periférica^{2-4,7,8}. Estas imágenes fueron encontradas en la tomografía efectuada al paciente.

Para llegar al diagnóstico en este caso se requirió efectuar procedimientos invasivos para la obtención de tejido para estudios histológicos y microbiológicos. En el presente caso se realizó broncoscopia, sin embargo los resultados fueron inespecíficos. Sucede frecuentemente que las muestras obtenidas por este método son insuficientes para establecer un diagnóstico definitivo, muchas veces debido a la necesidad del broncoscopista de interrumpir el procedimiento cuando hay desaturación de oxígeno que

pone al paciente en peligro. Por otro lado, la broncoscopia es generalmente el primer paso en el diagnóstico de estas enfermedades. Hay experiencias con este método para establecer el diagnóstico de PAP a través de biopsia transbronquial, o el estudio de las características del lavado bronquioloalveolar: líquido de apariencia lechosa, macrófagos alveolares cargados de material PAS positivo, elevados niveles de SP-A (Surfactant Apo-protein A)⁸. La broncoscopia como método diagnóstico de enfermedades intersticiales tiene sus mejores resultados cuando se trata de infiltrados secundarios a enfermedades infecciosas y neoplásicas^{2,4,8-10}. Cuando por éste medio no se puede establecer un diagnóstico más específico, como en el caso que nos ocupa, hay necesidad de biopsia a través de toracotomía o por vía toracoscópica por medio de la cual se puede obtener suficiente tejido de varios lóbulos que permiten obtener diagnósticos precisos con alta especificidad (92%) y pocas complicaciones¹⁰.

Aunque la etiología de la PAP se desconoce, la mayoría de la evidencia se inclina a que se trata de una anomalía en la producción, metabolismo o depuración de surfactante producido por las células alveolares tipo II y macrófagos alveolares^{2,3,8}. Ocurre en tres formas clínicas: congénita, secundaria y adquirida. La forma congénita comprende un grupo heterogéneo de desordenes causados por mutación de genes codificando la formación de proteínas de surfactante B o C o la cadena γ de los receptores para el factor estimulante de colonias para granulocitos-macrófagos (GM-CSF)⁴. La forma secundaria se desarrolla en asociación con el número o función de los macrófagos alveolares, tales como algunas neoplasias hematológicas, inmunosupresión farmacológica, inhalación de polvos inorgánicos (sílice) humos tóxicos y ciertas infecciones. Se considera que la PAP podría ser una vía final a diferentes escenarios como los mencionados por Fraser³: estados de inmunosupresión o de autoinmunidad, exposición a variedad de polvos como aluminio, sílice, fibra de vidrio, diversas infecciones como nocardia la cual fue encontrada en el 15% de 166 pacientes de una serie publicada²; otros organismos implicados en la patogénesis son: *aspergillus*, *criptococos*, menos frecuentemente *citomegalovirus*, *M. tuberculosis*, *P. carini*, *H. capsulatum*. No se sabe si la presencia de estos gérmenes son la causa de la PAP o más bien consecuencia de la presencia de material proteináceo en el pulmón al cual se le ha atribuido efecto deletéreo en la respuesta de defensa celular y humoral². La forma idiopática o adquirida es la tercera forma clínica, cuya patogénesis de

acuerdo a recientes descubrimientos involucra trastornos en el aclaramiento de surfactante y donde GM-CSF tiene un papel muy importante.^{2,4,8,11,12}. Esta división no fue presentada en la primera descripción publicada en 1958¹¹. En nuestro paciente se investigó- en forma dirigida- posible exposición laboral, a drogas, inmunosupresión, o infecciones, siendo los resultados negativos.

Los hallazgos anatomopatológicos característicos de PAP a la microscopia óptica son: presencia de material PAS positivo, amorfo, granular muy rico en lípidos, depositado en los alvéolos, pudiendo llegar en los casos más graves a los bronquiolos (Fig. No 2B). Las células que tapizan los alvéolos son a menudo cuboidales con citoplasma PAS positivo, se pueden además encontrar grandes macrófagos en medio del material alveolar con citoplasma PAS positivo. A diferencia de otras enfermedades difusas del parénquima pulmonar como la fibrosis pulmonar, la panalización esta ausente y no existen alteraciones en las superficies pleurales. El infiltrado inflamatorio es leve o está ausente¹³.

Desde el punto de vista de la función respiratoria, el patrón espirométrico puede ser normal en las fases iniciales o ser de tipo restrictivo, tal y como se encontró en nuestro paciente. El material proteináceo en los alvéolos produce grados variables de cortocircuitos alveolocapilares que se traducen en diferentes grados de hipoxemia^{2-4,8,12} y alteración en la difusión de monóxido de carbono. En el caso presentado, antes del tratamiento el paciente se encontraba con hipoxemia severa con saturación de oxígeno por debajo de 90%, lo cual se resolvió después del lavado bronquioloalveolar.

El tratamiento actual consiste en el lavado bronquioloalveolar con grandes volúmenes de suero salino, descrito por primera vez por Ramírez RJ en 1967 (Ref.14). El paciente debe ser intubado con tubo endotraqueal de doble lumen, bajo anestesia general. Los criterios para llevar a cabo este procedimiento son: hipoxemia severa con PO₂ menor de 65 mm de Hg, o gradiente alveolocapilar mayor de 40, Cortocircuitos arriba del 10-12% y poca tolerancia al ejercicio¹². Desde que se implementó el lavado pulmonar el pronóstico de PAP ha mejorado. El 25% de los pacientes tienen resolución espontánea del proceso, el resto requiere lavado bronquioloalveolar, repetidos de acuerdo a la evolución del paciente. Actualmente, debido a la evidencia que algunos casos de PAP se relacionan a anomalías en el funcionamiento del

receptor de la citoquina GM-CSF, dosis elevadas del factor de crecimiento han sido utilizadas en varios pacientes, también se ha utilizado la vía inhalada, manifestando mejoría de parámetros funcionales, pero de menor magnitud que el tratamiento con lavado pulmonar¹⁵. El tratamiento con esteroides puede ser más bien perjudicial.

El pronóstico a largo plazo no ha sido determinado, en un estudio en el que se dio seguimiento a 24 pacientes durante 8.5 años el 50% de ellos tuvo persistencia de síntomas como, disnea, tos y sibilancias¹⁶. La tasa de recurrencia después de lavado pulmonar es de 30% según algunos autores¹⁷. El paciente manejado en el INT ha necesitado múltiples lavados pulmonares teniendo hasta la fecha un seguimiento de 5 años.

REFERENCIAS

1. Talmadge King. Approach to the adult with interstitial lung disease. UpToDate CD ROM. 15.1 ed. Waltham MA USA. 2007.
2. Alonso Peces ME, de Miguel Diez J, Prats Graciá E, Serrano Iglesias JA. Otras enfermedades intersticiales. En: Caminero Luna JA, Fernandez Fau I. Manual de Neumología y Cirugía torácica. Volumen 1. Capítulo 63.1era. Ed. Madrid: Editores Medicos S.A. 2000;pp 997-101.
3. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD. Diagnostico de las enfermedades del torax. *Volumen IV. Cuarta ed. Buenos Aires Argentina: Editorial Panamericana 2002; pp 2679.*
4. Trapnel BC, Whitsett JA, and Koh Nakata K, Pulmonar alveolar proteinosis. N Engl J Med 2003; 349:2527-2539.
5. Chiang. Ann Otol Rhinol Laryng 1987; 96:654.
6. Secretaria de Salud. Manual de Normas de Control de la Tuberculosis. 2003.
7. Holbert JM, Costello P, Li W et al CT features of pulmonary alveolar proteinosis. AJR Am J Roentgenol 2001; 176:1287.
8. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. Chest 1997; 111:460).
9. Talmadge EK. Role of bronchioalveolar lavage in diagnosis of interstitial luna disease. UpToDate CD ROM. 15.1Ed. 2001.
10. Lettieri CJ, Veerappan GR, Herman DL et al. Outcome and safety of surgical lung biopsy for interstitial luna disease. Chest 2005; 127: 1600.
11. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. pulmonar alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958; 58: 1123.
12. Chan ED, Talmadge EK. Pulmonary Alveolar Proteinosis. UpToDate CD ROM. Ed 15.1. Waltham MA USA. 2007.
13. III Kuhn C, West W, Craighead JE, Gibs AR. Lung. In Anderson's Pathology. Capítulo 49. 10 edición. St. Louis, Missouri USA; Mosby: 1996. 1521.
14. Ramirez RJ. Pulmonar alveolar proteinosis treatment by massive bronchopulmonar lavage. Arch Intern Med 1967; 19:147-156.
15. De Vega MG, Sanchez Palencia a, Ramirez A , et al. GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. Thorax 2002; 57:837.
16. Goldstein LS, Kuvuru MS, Curtis-McCarthy P et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Clinical features and outcome. Chest 1998; 114: 1357.
17. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, eta al. Long-term durable Benedit alter whole luna lavage in pulmonary alveolar proteinosis. Eur Resspir J 2004; 23:526