

PROTEINOSIS ALVEOLAR: A PROPOSITO DE TRES OBSERVACIONES

J. FERNANDEZ-BUJARRABAL VILLOSLADA, A. GARCIA DE CABO, J.A. HERMIDA GUTIERREZ, A. NEVADO CABALLERO, L. SANCHEZ AGUDO y F.J. GUERRA SANZ

Servicio de Neumología. Hospital Victoria Eugenia. Madrid.

Se presentan tres casos de proteinosis alveolar (PA), enfermedad pulmonar infrecuente cuya etiopatogenia permanece aún sin aclarar y que se caracteriza por el depósito en los espacios aéreos pulmonares de una sustancia lipídoproteica semejante al surfactante pulmonar.

Se señala que si bien la clínica y la radiología no son características, deben hacernos sospechar que se trate de esta entidad. La fibrobroncoscopia es una técnica auxiliar importante mediante la cual podemos realizar lavados brocoalveolares y biopsia transbronquial, permitiéndonos en algunos casos obviar la necesidad de llegar a la biopsia pulmonar abierta para establecer el diagnóstico de certeza.

El lavado broncopulmonar es en la actualidad el tratamiento de mayor validez para la PA; sin embargo, es una técnica compleja no exenta de riesgos, lo que unido a que más de la mitad de los casos de esta enfermedad no cursan con gravedad, hace que haya que valorar adecuadamente la indicación del mismo para cada caso en particular.

Arch Bronconeumol 1985; 51-54

Pulmonary alveolar proteinosis: three cases report

Pulmonary alveolar proteinosis is an infrequently seen disease characterized by filling of the distal air spaces with a lipoproteinaceous material similar to pulmonary surfactant.

Three cases with the disease are described below.

Although neither the clinical symptoms or radiographic findings are characteristic they may suggest the presence of the entity.

Fiberoptic bronchoscopy is a useful diagnostic aid which will permit bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy and may in certain cases avoid the need for open pulmonary biopsy to establish a firm diagnosis.

Bronchopulmonary lavage is at present the most effective treatment although it carries certain risks to the patient and is a complicated technique; it should therefore only be used in carefully selected cases especially as more than half of all patients do not present serious symptoms.

Introducción

La proteinosis alveolar (PA) es una rara enfermedad pulmonar descrita por primera vez por Rosen et al en 1958¹. A pesar del tiempo transcurrido, son todavía muchos los aspectos desconocidos de esta entidad, que se caracteriza por el depósito en los espacios aéreos pulmonares de una sustancia lipídoproteica semejante, desde el punto de vista químico y de microscopia electrónica, al surfactante pulmonar, pero desprovisto de sus propiedades tensoactivas².

El objeto del presente trabajo es la divulgación de tres casos vistos en nuestro servicio, dos de ellos recientes y apenas separados en el tiempo, y analizar esta entidad poco comentada en nuestra literatura.

Recibido el 12-4-1984 y aceptado el 24-11-1984.

Observaciones clínicas

Caso 1: Varón de 52 años de edad, sin antecedentes de interés, que con motivo de una revisión rutinaria en su empresa es remitido para estudio al encontrarle anomalías radiológicas. Fumador de 20 cigarrillos diarios desde hace 35 años.

La exploración física en el momento del ingreso no reveló hallazgos especialmente significativos: únicamente se auscultaban crepitantes finos en ambas bases pulmonares. Pruebas complementarias: hemograma, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, iones, transaminasas, bilirrubina, proteínas totales y analítica elemental de orina: dentro de la normalidad. Proteinograma e inmunoglobulinas sin alteraciones. Serología negativa a virus, mycoplasma y legionella. Eosinofilia en esputo negativa. Mantoux 22 mm. Baciloscopias de esputo reiteradamente negativas. Siembra de esputo en medio de Lowenstein negativa. Gasometría arterial basal: pH 7,42, PaCO₂ 30, PaO₂ 70 mmHg. Espirometría dentro de los límites de la normalidad. ECG normal. Estudio radiográfico del tórax: infiltrado alveolar bilateral en campos medios y bases, especialmente la derecha (fig. 1). Citología y tinción PAS del esputo reiteradamente negativas. Fibrobroncoscopia sin hallazgos significativos. Biopsia transbronquial: alteraciones inespecíficas no diagnósticas.



Broncoaspirado selectivo (BAS), negativo para malignidad y tinción PAS.

Durante su estancia para estudio, el enfermo presentó un cuadro de comienzo brusco, fiebre de 40° en pico, tos y expectoración hemoptoica escasa. En esta situación la gasometría arterial basal fue: pH 7,46, PaCO₂ 24 y PaO₂ 37 mmHg. Analítica de sangre: VSG a la 1.ª hora 85 mm, 10.600 leucocitos con 10 cayados y 60 segmentados. El estudio radiográfico del tórax mostró un aumento de los infiltrados alveolares en comparación al ingreso. Todos los estudios bacteriológicos fueron negativos para organismos potencialmente patógenos, incluidos hongos. A la vista de este cuadro el enfermo fue tratado con 240 mg de gentamicina y 4 g de ampicilina cada 24 horas con lo que se consiguió la remisión de lo que se consideró un episodio sobreañadido de infección.

Al resultar todos los estudios negativos, se propuso al enfermo la realización de biopsia pulmonar. En el análisis de la misma se observó la presencia en los espacios aéreos terminales de un material proteináceo, eosinófilo y rodeado por histiocitos de tipo epitelioides. Diagnóstico anatomopatológico: proteinosis alveolar.

Caso 2: Mujer de 43 años de edad sin antecedentes previos de interés que desde hace aproximadamente un año presenta tos y expectoración mucosa, así como disnea que en los últimos tiempos se ha hecho de mínimos esfuerzos, por lo que es remitida a nuestro centro.

La exploración física en el momento del ingreso era normal. Pruebas complementarias: hemograma normal; glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, iones, transaminasas, bilirrubina, proteínas totales, proteinograma y analítica elemental de orina dentro de la normalidad. Baciloscopias de esputo reiteradamente negativas. Siembra de esputo en medio de Lowenstein negativa. Waaler-Rose, Latex, proteína C, fenómeno LE: negativos. Serología a virus, mycoplasma, legionella y coxiella: títulos no significativos. Hemocultivos negativos. El estudio radiológico del tórax: mostraba infiltrado alveolar bilateral afectando más intensamente a campos medio e inferiores (fig. 2). Gasometría arterial basal pH 7,44, PaCO₂ 31 y PaO₂ 52. Espirometría dentro de los límites de la normalidad. Test de difusión al CO: reducción moderada 60 %. ECG normal. Fibrobroncoscopia sin hallazgos significativos. Examen de broncoaspirado selectivo (BAS), negativo para hallazgos patológicos. En el curso de la exploración endoscópica se tomaron biopsias transbronquiales, en cuyo análisis anatomopatológico se observó la ocupación de los espacios aéreos terminales por material proteico, densamente eosinófilo y finamente granular. No evidencia histológica de inflamación, granulomas o hemosiderina. Diagnóstico: proteinosis alveolar.

Caso 3: Enfermo de 25 años de edad sin antecedentes previos de interés que seis meses antes a su ingreso comienza con un cuadro agudo con fiebre, escalofríos, tos, expectoración ocasionalmente hemoptoica y disnea a grandes esfuerzos. Al no ceder el cuadro a diversos tratamientos y persistir sin diagnóstico, nos es remitido para estudio.

A la exploración física en el momento del ingreso destaca únicamente criptorquidia bilateral. Exámenes complementarios: hemograma normal; glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, iones, transaminasas, lípidos totales, colesterol, proteínas totales y analítica elemental de orina dentro de los límites normales. Baciloscopias reiteradamente negativas. Siembra de esputo en medio de Lowenstein negativa. Mantoux negativo. Inmunoglobulinas normales. Espirometría y ECG dentro de los límites de la normalidad. El estudio radiográfico del tórax muestra infiltrado alveolar de disposición central y engrosamiento hilar bilateral.

A la vista del cuadro clínico y radiológico y con el juicio clínico de sarcoidosis se realiza mediastinoscopia con extracción de diversas muestras cuyo análisis anatomopatológico revela alteraciones no diagnósticas, por lo que se propone realizar biopsia pulmonar, en la cual se observa la ocupación de bronquiolos y alveolos por un material grumoso y blanco, eosinófilo que se tiñe con la tinción PAS. Ausencia de otros hallazgos patológicos. Diagnóstico anatomopatológico compatible con el juicio clínico de proteinosis alveolar.

Comentario

La PA se caracteriza por el depósito en los espacios aéreos pulmonares de una sustancia granulosa rica en proteínas y lípidos, principalmente de palmitol-lecitina, componente primordial del surfactante pulmonar. Los estudios de microscopía electrónica reafirman esta similitud si bien, se señala que la sustancia en cuestión carece de sus propiedades tensioactivas, las cuales recupera cuando es experimentalmente expuesta al etanol^{3,4}. La enfermedad se ha podido reproducir en animales tras la exposición al polvo de sílice, de aluminio y otras diversas sustancias^{5,6}. En cualquier caso y pese a los progresos realizados en el conocimiento del material intralveolar el mecanismo de producción permanece aún mal conocido, existiendo hipótesis tanto en el sentido de una hiperproducción de surfactante por los neumocitos tipo II como en el de una disfunción del mecanismo de eliminación del mismo⁷.

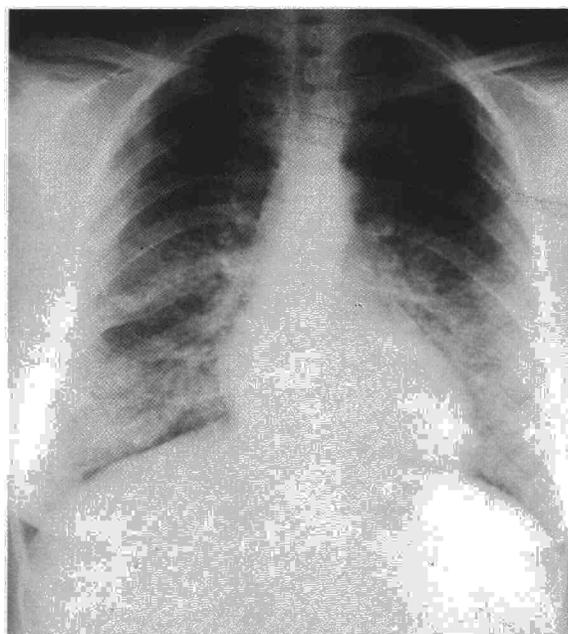
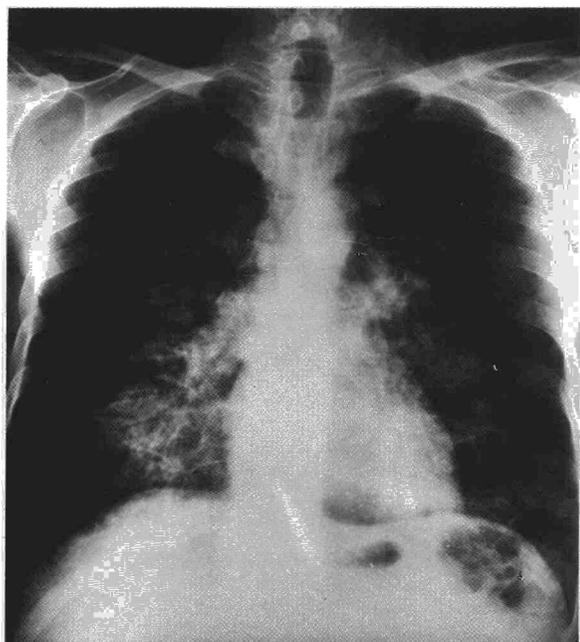
La PA es más frecuentemente en varones en una proporción 2:1 y en edades entre los 25-55 años^{1,8}. Los tres casos que son presentados en este trabajo se hallaban entre dichos márgenes.

La enfermedad tiene un curso clínico inespecífico. Una cuarta parte de los casos descritos en la literatura cursan de forma asintomática como ocurrió en el caso 1 expuesto. Cuando se presentan síntomas nos podemos encontrar con: disnea progresiva en el curso de la enfermedad; tos que habitualmente suele ser seca si bien en ocasiones se acompaña de expectoración gelatinosa densa; también raramente, hemoptisis; la fiebre está presente en la mitad aproximada de los casos, estando en relación con infección añadida^{1,8}.

La exploración física no aporta datos de especial interés; pueden auscultarse crepitantes finos como ocurría en el caso 1, así como demás hallazgos en relación con el grado de insuficiencia respiratoria si la hubiere. Analíticamente tampoco se encuentran alteraciones determinantes; se halla leucocitosis cuando existe sobreinfección. Se ha resaltado por parte de algunos autores la elevación de LDH sérica^{9,10}. También se ha comunicado hiperglobulinemias a expensas de las fracciones alfa-1 y alfa-2^{1,8,11,12}.

Las pruebas de exploración funcional respiratoria no son características, pero sí muy útiles para valorar el estado funcional del enfermo de cara a su seguimiento y para la evaluación de los resultados terapéuticos. Los hallazgos más comunes son una restricción de la capacidad vital (no alterada, sin embargo, en ninguno de los casos expuestos), disminución de la capacidad de difusión al CO e hipoxemia arterial en relación al grado de afectación^{8,13,14}.

Radiológicamente la enfermedad se caracteriza por un patrón de tipo alveolar central y bilateral, afectando con bastante simetría a ambos pulmo-



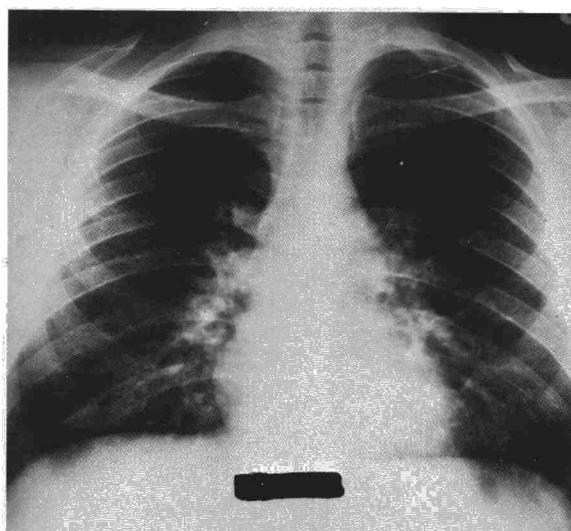
nes^{15,16}. Los tres casos que se presentan tenían estas características (figs. 1, 2 y 3). Más infrecuentemente, la PA se presenta como patrón intersticial de tipo nodular, habiéndose sugerido la posibilidad de que se trate de una evolución tardía a la fibrosis¹². También se ha comunicado entre los trabajadores de arena una entidad —silicoproteinosis— que presenta un patrón mixto alveolointersticial y cuya patogenia encaja con una de las hipótesis experimentales mencionadas al principio^{5,6,17}.

Al análisis del esputo le fue otorgado en un principio un valor determinante para el diagnóstico de esta enfermedad^{8,18}. Con el tiempo el valor ha disminuido al aparecer nuevas técnicas más rentables y probarse que pese a la naturaleza de la PA tan sólo un 20 % aproximado de los pacientes tiene tos productiva. No obstante, y en casos en que el estado funcional del enfermo impida otras técnicas puede servirnos de ayuda con el auxilio del microscopio electrónico³.

La fibrobroncoscopia es una técnica fundamental en la proteinosis alveolar, pues si bien morfológicamente no se visualizan alteraciones relevantes, mediante ella podemos realizar broncoaspirados y lavados broncoalveolares por cuyo análisis podremos llegar al diagnóstico¹⁰. Asimismo, la biopsia transbronquial a través del fibroscopio resulta de gran utilidad¹⁹. En el caso 2 de los presentados se llegó al diagnóstico por este procedimiento.

Cuando todos los estudios mencionados sean negativos será necesaria la práctica de biopsia pulmonar por toracotomía, como ocurrió en dos de los casos expuestos.

Por tanto, de forma práctica se puede decir que la secuencia diagnóstica en la PA comienza con la sospecha inducida por la clínica y la radiografía. El



Figs. 1, 2 y 3. Radiografías PA de tórax de los casos presentados. Se observa un patrón radiológico de características alveolares, predominio central y tendencia a la simetría, que es el de presentación más común en la proteinosis alveolar.

análisis del esputo cuando sea posible sirve de ayuda para el diagnóstico. La fibrobroncoscopia con realización de lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial es obligatoria antes de decidir la práctica de biopsia pulmonar abierta.

El pronóstico de la PA es variable y de difícil previsión para cada caso particular. Las revisiones más amplias de la literatura refieren aproximadamente un 10 % de remisiones espontáneas, 50 % de estabilizaciones clínico-radiológicas y un 30 % de agravamientos que conducen a la muerte por sobreinfección e insuficiencia respiratoria en la mayoría de los casos^{20,21}.



En cuanto al tratamiento, en un principio se utilizaron los corticoesteroides, sin embargo, posteriormente se ha demostrado que no tienen un efecto beneficioso importante y en cambio aumentan el riesgo de sobreinfección (principalmente hongos) por ello, en la actualidad no se consideran indicados^{2,8,21}. Posteriormente se comunicó mejoría en estos enfermos con el uso de aerosoles de diversas sustancias como ioduro potásico, estreptoquinasa, etc²⁰; sin embargo, el uso de los mismos ha sido causa de controversia en la literatura no encontrándose datos concluyentes de su utilidad y existiendo opiniones tanto a favor como en contra de su uso, quedando únicamente como posible alternativa en casos muy graves que no permitan de momento otro tratamiento²².

Con la introducción en 1965 por Ramírez del lavado broncopulmonar, han ido perdiendo valor y uso los demás tratamientos, para dar paso a esta técnica que hoy día es el tratamiento de mayor validez para la PA^{23,24}. La finalidad del lavado broncopulmonar es la eliminación del árbol bronquial del material proteináceo. Desde su introducción se han utilizado diversos métodos y sustancias, siendo usadas combinaciones de solución salina, heparina y acetilcisteína entre otras, lavándose uno o los dos pulmones con varios litros de líquido^{3,9,24,25}. Posteriormente se ha comunicado que con solución salina únicamente, se consiguen los mismos efectos²⁶.

Sin embargo, la técnica del lavado broncopulmonar presenta algunos problemas prácticos: se realiza bajo anestesia general; precisa personal muy cualificado y familiarizado con la técnica, lo cual no es fácil si tenemos en cuenta la baja incidencia de la PA; no está exenta de riesgos, existiendo una notable repercusión funcional durante la intubación con tubo de doble luz para practicar el lavado, siendo necesaria monitorización y vigilancia especial por parte del anestesiista que es quien suele llevar a cabo el tratamiento. Todo ello, unido a que más de la mitad de los casos no tienen un curso grave, hace que la indicación de este tratamiento deba ser evaluada convenientemente para aquellos enfermos que realmente lo precisen y cuando las circunstancias técnicas permitan llevarlo a cabo con garantías, quedando en observación periódica los casos leves con especial atención a la profilaxis de infecciones.

Recientemente se ha intentado introducir diversas mejoras en la realización de la técnica del lavado broncopulmonar con vistas a disminuir el riesgo de las repercusiones funcionales durante el mismo. En ese sentido se ha utilizado oxigenación extracorpórea a través de by-pass^{26,27}.

De los tres casos que se presentan en este trabajo, uno de ellos (caso 3) no acudió a las revisiones de control habiéndose perdido contacto con el enfermo. Los otros dos se encuentran en situación de estabilización clínico-radiológica y funcional, sin tratamiento excepto en las agudizaciones catarrales.

BIBLIOGRAFIA

- Rosen SH, Castelman B, Lebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258:1123-42.
- Jehan A, Borel B, Brun J, Boulrier A, Lemenager J. Pulmonary alveolar proteinosis: eleven-year follow up in one case. *Poumon et Coeur* 1982; 38:35-41.
- Costello JF, Mariarty DC, Branthwaite MA, Turner-Warwick M, Corrin B. Diagnosis and management of alveolar proteinosis: The role of electron microscopy. *Thorax* 1975; 30:121-32.
- Mc Clenahan JI, Mussenden R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Arch Intern Med* 1974; 133:284-87.
- Corrin B, King E. Pathogenesis of experimental pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 1970; 25:230-36.
- Gross P, De Treville R. Alveolar proteinosis. Its experimental production in rodents. *Arch Pathol* 1968; 86:255-61.
- Ramírez-R J, Harlan W. Pulmonary alveolar proteinosis: nature and origin of alveolar lipids. *Am J Med* 1968; 45:502-12.
- Kroeker EJ, Korfmacher S. Pulmonary alveolar proteinosis. Report of a case with application of a special sputum examination as an aid to diagnosis. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87:416-23.
- Ramírez-R J. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment in a case complicated by tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:491-5.
- Martin R, Coalson J, Rogers R, Horton F, Manous LE. Pulmonary alveolar proteinosis: The diagnosis by segmental lavage. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:819-25.
- Landis FB, Rose HD, Steinlib RO. Pulmonary alveolar proteinosis. A case report with unusual clinical features and laboratory manifestations. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80:248-54.
- Lovette JB, Magovern GJ, Kent EM. Alveolar proteinosis. *Arch Intern Med* 1961; 108:611-13.
- Oka G, Shiraishi K, Ogata K, Goto Y, Yasuda T, Yanagihara H. The course of the first case in Japan of pulmonary proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93:608-10.
- Snider TH, Wilner FM, Lewis BM. Cardiopulmonary Physiology in a case of pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med* 1960; 52:1318-28.
- Ramírez-R J. Pulmonary alveolar proteinosis. A roentgenologic analysis. *Am J Roentgenol* 1964; 92:571-77.
- Preger L. Pulmonary alveolar proteinosis. *Radiology* 1969; 92:1291-95.
- Buechner HA, Ansari A. Acute silicoproteinosis: a new pathologic variant of acute silicosis in sandblasters, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest* 1969; 55:274-84.
- Vidone RA, Hoffman L, Hukill PB, Nesbitt KA, Mc Mahon FJ. The diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis by sputum examination. *Dis Chest* 1966; 49:326-32.
- Lewin DC, Wicks AB, Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via fiberoptic bronchoscope. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:4-12.
- Davidson J, McLeod W. Pulmonary alveolar proteinosis. *Br J Dis Chest* 1969; 63:13-28.
- Larson RK, Gordinier R. Pulmonary alveolar proteinosis: report of six cases, review of the literature and formulation of a new theory. *Ann Intern Med* 1965; 62:292-312.
- Arcra PL, Roger RM, Mayock RL. Alveolar proteinosis: experience with trypsin therapy. *Am J Med* 1968; 48:889-99.
- Ramírez-R J, Schult RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med* 1963; 112:419-31.
- Ramírez-R J, Kieffer RF Jr, Ball WC Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63:819-28.
- Wasserman K, Blanck N, Fletcher G. Lung lavage (alveolar washing) in alveolar proteinosis. *Am J Med* 1968; 44:611-17.
- Kao, D, Wasserman K, Costley D, Benfield JR. Advances in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 361-3.
- Altose MD, Hicks RE, Edwards MW. Extracorporeal membrana oxygenation during bronchopulmonary lavage. *Arch Surg* 1976; 111:1148-53.