

## Proteinosis alveolar pulmonar, caso clínico

TERESA PARAM S.<sup>1</sup>, MANUEL FLORES S.<sup>1</sup>, JUAN PABLO BOLBARAN S.<sup>2</sup>,  
ARMANDO DÍAZ C.<sup>1</sup>, JUAN CARLOS ACUÑA H.<sup>3</sup>, TM LAURA OCHOA M.<sup>4</sup>

1. Médico Pediatra Broncopulmonar. Servicio de Pediatría. Hospital Militar.
2. Becado de Pediatría. Universidad de los Andes.
3. Anatómo Patólogo Hospital Militar.
4. T. M. Servicio Anatomía Patológica Hospital Militar.

### ABSTRACT

#### Pulmonary Alveolar Proteinosis. Case-report

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare pathology in children, characterized by the presence of lipoprotein material becoming from surfactants in alveolar macrophages. **Objective:** Describe a clinical case of pulmonary proteinosis, in which fibrobronchoscopy (FB) allowed diagnosis and treatment. **Case-report:** A 7 years-old boy with fever and diagnostic presumption of pneumonia. The evolution was not favorable, in terms of increase in nodular images on chest X-ray and increase in LDH plasmatic level, with few respiratory symptoms. The diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis was suspected, performing a FB with bronchoalveolar lavage, where Sudán and PAS colouring confirmed the diagnosis. **Discussion:** Analysis of clinical presentations, laboratory findings and chest images that suggest the diagnosis. It is important to point out the role of FB in diagnosis and treatment.

(**Key word:** Pulmonary proteinosis, bronchopneumonia, fibrobronchoscopy, alveolar lavage).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (2): 176-182

### RESUMEN

La Proteinosis Alveolar Pulmonar es una patología poco frecuente, especialmente en la edad pediátrica, caracterizada por acumulación de material lipoproteínico proveniente del surfactante en los macrófagos alveolares. **Objetivo:** Comunicar un caso de proteinosis pulmonar en el cual el uso de la fibrobroncoscopia (FB) permitió el diagnóstico y el tratamiento. **Caso Clínico:** Escolar de 7 años, que consulta por un cuadro febril, en la cual se plantea inicialmente el diagnóstico de neumonía. Ante la mala evolución, con aumento de las imágenes radiológicas de tipo nodular, el ascenso de los niveles de LDH en plasma, y la mínima sintomatología clínica respiratoria, se planteó el diagnóstico de proteinosis alveolar, realizando una FB con lavado alveolar. Las tinciones de Sudán y PAS confirmaron la sospecha diagnóstica, lo cual fue apoyado por la mejoría radiológica y clínica de la paciente. **Discusión:** Se discute las formas clínicas de presentación, los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio que permiten plantear el diagnóstico. Se destaca el rol de la fibrobroncoscopia como método diagnóstico y terapéutico.

(**Palabras clave:** Proteinosis pulmonar, bronconeumonía, fibrobroncoscopia, lavado alveolar).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (2): 176-182

Trabajo recibido el 16 de octubre de 2006, devuelto para corregir el 12 de diciembre de 2006, segunda versión el 8 de enero de 2007, devuelto para corregir 2° versión el 6 de febrero de 2007, tercera versión el 11 de abril de 2007, aceptado para publicación el 16 de abril de 2007.

Correspondencia a:

Teresa Param S.

tereparam@hotmail.com

## Introducción

La Proteinosis Alveolar Pulmonar (PAP) es una patología poco frecuente, especialmente en la edad pediátrica, caracterizada por acumulación de material lipoproteínico proveniente del surfactante en los macrófagos alveolares. Generalmente, no induce inflamación y muy raramente evoluciona a fibrosis pulmonar.

Los primeros casos fueron descritos por Rosen y cols en 1958<sup>1</sup>, en una serie de 27 pacientes, dos de ellos niños. Se han descrito 3 formas clínicas de presentación: una forma congénita, que se presenta en recién nacidos, en la cual se ha estudiado su base genética. Se caracteriza por distress respiratorio en niños de término con resistencia a tratamiento habitual de neumopatía, que evolucionan a falla respiratoria y cuya única posibilidad de sobrevivida la constituye el trasplante pulmonar. Una forma secundaria, que se ha asociado a múltiples infecciones (histoplasmosis, nocardiosis, infección por *Pneumocystis jiroveci*), patología neoplásica hematológica (leucemia mieloide aguda, mielodisplasia), inhalación de polvos inorgánicos (sílice, aluminio, titanio), humos tóxicos (cenizas volcánicas), etc, y por último, una forma adquirida, que sería manifestación de un fenómeno de autoinmunidad con producción de

anticuerpos antifactor estimulador de colonias para granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Independiente de lo que origine la enfermedad se produce una alteración funcional o una reducción en el número de los macrófagos alveolares y esto conduce a acumulación de material proteico en los alvéolos<sup>2,3</sup>.

El objetivo de esta presentación es comunicar un caso de proteinosis alveolar en una escolar de 7 años, destacando su contexto clínico y el uso de fibrobroncoscopia diagnóstica y terapéutica.

## Caso Clínico

J. A. G., escolar de 7 años 3 meses, sexo femenino, parto normal PN 3 000 g, sin antecedentes mórbidos de importancia.

Su historia comienza 4 días antes de ingreso a clínica privada, con alzas de temperatura hasta 39° axilar y compromiso del estado general. A la auscultación pulmonar destacaba murmullo disminuido globalmente y crépitos en la base izquierda. A pesar de no presentar dificultad respiratoria, la radiografía de tórax mostró compromiso intersticio nodular bilateral (figura 1). En los gases arteriales se constató una hipoxemia, por lo cual se hospitalizó con el



**Figura 1.** Rx de tórax del ingreso. Se aprecian imágenes nodulares multifocales.

diagnóstico de neumonía multifocal nodular, iniciándose tratamiento con cloxacilina y ceftriaxona más oxigenoterapia. A las 36 horas persistía febril, con aumento de los requerimientos de oxígeno, por lo que se planteó una neumonía atípica y se agregó claritromicina.

Entre otros exámenes realizados destacaba Ig M- Ig G para *Chlamydia psitaci*, *pneumoniae* y *trachomatis*, negativas, baciloscopías y PPD negativos, PCR 60 al ingreso, la cual disminuye a 42 a las 48 hrs; SGOT 127, LDH 654, inmunofluorescencia (IF) para Adenovirus y Parainfluenza negativos, IgG e IgE total normales, orina completa normal, determinación legionella en orina negativo, serología específica para mycoplasma negativa.

Desde punto de vista clínico la paciente evolucionó con normalización de la temperatura y reducción del requerimiento de O<sub>2</sub>, sin embargo, los controles radiológicos mostraron mayor compromiso nodular difuso (figura 2).

Por motivos económicos se decide trasladar a nuestro hospital con diagnóstico de probable Vasculitis. A su ingreso se constató paciente en buen estado general, con mínimo apoyo de oxígeno, sin dificultad respiratoria, afebril, hemodinámicamente estable. Evaluada por especialista respiratorio, y ante persistencia de imágenes radiológicas, elevación de LDH y

mínimo compromiso clínico, se planteó el diagnóstico de Proteinosis Alveolar Pulmonar. Se efectuó Tomografía computarizada de tórax que mostró patrón nodular bilateral (figura 3).

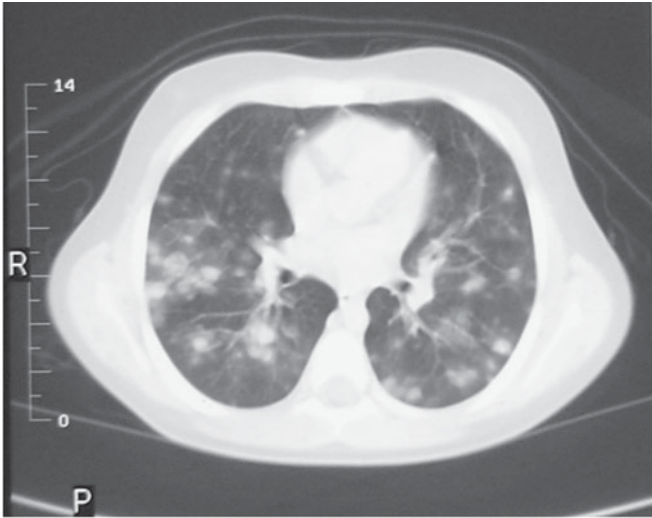
Se realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, la cual mostró vía aérea de aspecto normal. Se introdujo solución fisiológica en 4 alícuotas de 10 cc en ambos pulmones, al aspirar se observó salida de líquido de aspecto macroscópico característicamente "lechoso". Se solicita estudio citodiagnóstico con tinciones específicas y exámenes microbiológicos.

El cultivo corriente, de hongos y de Bacilo de Koch resultaron negativos. La tinción de Sudán demostró gran cantidad de grasa en los macrófagos alveolares y la tinción PAS fue positiva intensa, lo que indicaba presencia de proteínas (figuras 4 y 5).

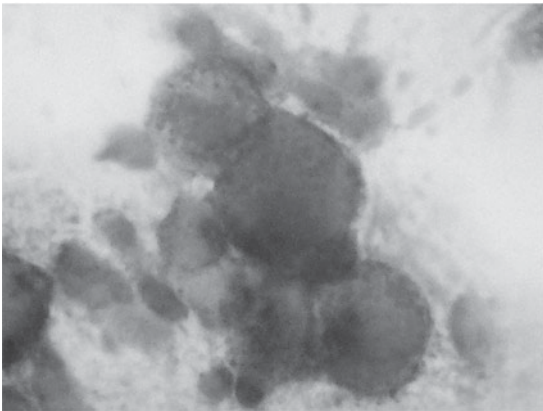
El control radiológico realizado 4 días después del lavado mostró marcada regresión de las imágenes en ambos campos pulmonares (figura 6). La paciente evolucionó en excelentes condiciones generales, sin requerimiento de oxígeno y sin alzas de temperatura. Se completó tratamiento antibiótico con ceftriaxona y claritromicina y se dió su alta a los siete días de hospitalización. En controles posteriores se ha mantenido asintomática.



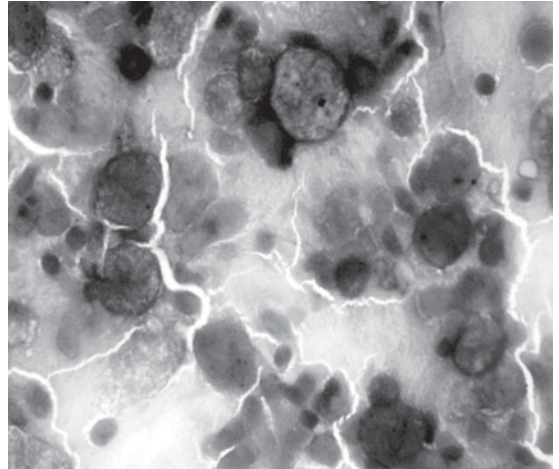
**Figura 2.** Rx Tórax a las 36 hrs de ingreso con aumento de imágenes nodulares.



**Figura 3.** Scanner de tórax, segunda semana de evolución.



**Figura 4.** Tinción de sudan. Se observa macrófagos alveolares cargados con gránulos que contiene lípidos en su interior.



**Figura 5.** Tinción PAS. Se observa macrófagos alveolares cargados con proteínas en su interior.



**Figura 6.** Rx Tórax 4 días después del lavado broncoalveolar.

## Discusión

Cualquiera sea la forma clínica de presentación, esta patología se caracteriza por acumulación de material lipoproteínico a nivel de los alvéolos pulmonares, por lo cual también se denomina lipoproteínosis alveolar o fosfolipidosis alveolar<sup>3</sup>.

Macroscópicamente los pulmones afectados son pesados y contienen una sustancia gris o amarilla insoluble con distribución no homogénea. La superficie pleural no se ve afectada y en la mayoría de los casos hay muy poca o ninguna evidencia de fibrosis. Las vías aéreas no son afectadas<sup>3</sup>. La histología demuestra que los alvéolos contienen material amorfo que se tiñe característicamente con PAS y es rico en proteínas y lípidos. Otro importante hallazgo histológico es una hiperplasia de neumocitos tipo II, y grandes macrófagos que se encuentran en los alvéolos y contienen gran cantidad de material PAS positivo, que son incapaces de metabolizar, acumulándose cada vez más, lo que se observó en la anatomía patológica de nuestra paciente.

A nivel ultraestructural, con microscopía electrónica, se puede observar cuerpos lamelares que están formados por fosfolípidos, dipalmitoilfosfatidilcolina y proteínas del surfactante<sup>4</sup>.

El líquido proveniente del lavado alveolar generalmente es estéril, opaco y con un color crema o beige<sup>5</sup>, sedimenta rápidamente formando una capa sólida insoluble y un líquido claro. El sedimento es resistente a la degradación y contiene fosfolípidos, dipalmitoilfosfatidilcolina y proteínas A B C y D del surfactante.

De las formas clínicas descritas, la congénita corresponde a una deficiencia genética de proteínas B o C del surfactante, por lo cual algunos autores la separan de las otras dos formas, la secundaria a causas determinables y la adquirida por un mecanismo autoinmunitario. Se ha determinado que se produce por una mutación en los genes que codifican las proteínas B o C del surfactante, lo que da como resultado un surfactante disfuncional, o bien se genera a partir de una mutación de la cadena Bc del receptor del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)<sup>6,7</sup>.

Esta forma clínica es la que presentan los recién nacidos, que desarrollan rápidamente una insuficiencia respiratoria resistente a todo tipo de terapia, siendo la única posibilidad terapéutica el trasplante pulmonar<sup>8</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la Proteínosis Alveolar Pulmonar en los niños mayores y adultos son las de cualquier enfermedad intersticial: disnea con el ejercicio, tos, pérdida o no ganancia de peso, y fiebre cuando se produce sobreinfección. Se puede observar taquipnea y cianosis si el compromiso es extenso. Los ruidos pulmonares pueden ser normales o auscultarse algunas crepitaciones.

En general, es una patología clínicamente "silenciosa", planteándose el diagnóstico ante el hallazgo radiológico de infiltrados nodulares bilaterales, siendo este hecho uno de los que en nuestro caso hizo plantear la posibilidad de esta patología.

Dentro de los exámenes de laboratorio, éstos generalmente no son orientadores, con un recuento de leucocitos frecuentemente en rangos normales. Sí es característico observar elevación de Deshidrogenasa Láctica (LDH), que se relaciona con la severidad de la enfermedad. También es frecuente encontrar saturación de oxígeno baja, con disminución de PaCO<sub>2</sub> y pH normal. En la espirometría se observa patrón pulmonar restrictivo.

El patrón radiológico característico consiste en imágenes nodulares diseminadas en "parches", con áreas de confluencia asimétricas, de distribución central o periférica. En la Tomografía Computarizada de tórax lo típico son las imágenes en "empedrado", describiéndose combinación de áreas de vidrio esmerilado y engrosamiento de septos interlobulillares, siendo esto característico de proteínosis, pero también se puede observar en la neumonía aspirativa lipoidea.

De las dos formas de presentación en niños mayores y adultos, la más frecuente es la adquirida, secundaria a fenómenos autoinmunes. Se estima una prevalencia de 0,37 por cada 100 000 personas, sin asociación con alguna predisposición familiar<sup>2</sup>. El peak de incidencia ocurre en adultos entre los 20 y 50 años, no se conoce la distribución por edad en niños. En adultos se observa fuerte predominio en varo-



nes, probablemente por exposición a humo de tabaco o a factores ocupacionales.

En los últimos años se ha demostrado que en la forma adquirida autoinmune existen anticuerpos para el factor estimulador de colonias para granulocitos y macrófagos (GM-CSF), todos en pacientes adultos, no demostrándose niveles elevados de estos autoanticuerpos en niños.

En nuestra paciente se podría plantear que el cuadro clínico haya sido gatillado por algún agente infeccioso que no fue posible identificar y que provocó una proteinosis clínicamente moderada.

El gold Standard para el diagnóstico es la biopsia pulmonar, la que puede efectuarse a cielo abierto o por videotoracoscopia, ambas con rendimientos similares. En nuestra paciente, el diagnóstico fue confirmado por el lavado broncoalveolar al demostrar el aspecto clásico del líquido recuperado y además la presencia de numerosos macrófagos alveolares con gran cantidad de proteínas y lípidos en su interior (tinciones PAS y Sudán)<sup>10-12</sup>. Seymour y Pressneill en una amplia revisión de 44 años sobre Proteinosis Alveolar Pulmonar, señalan que cada vez es menos frecuente requerir la biopsia pulmonar como confirmación diagnóstica debido al aspecto lechoso clásico del líquido recuperado en el lavado broncoalveolar y su estudio citoquímico.

Otra forma de confirmar el diagnóstico desarrollada en los últimos años es la cuantificación de anticuerpos antifactor estimulador de colonias para granulocitos y macrófagos, lo que se puede correlacionar con la actividad clínica de la enfermedad<sup>13</sup>.

El tratamiento de elección es el lavado broncoalveolar con solución salina. En adultos se realiza con grandes volúmenes y a veces se requiere repetir el procedimiento en varias oportunidades. En nuestro caso el lavado se realizó con alícuotas habituales en ambos pulmones y no se repitió el procedimiento al observar regresión de las imágenes radiológicas lo que indicaba respuesta favorable en el contexto de un cuadro clínico no severo.

Cabe hacer notar que esta patología puede evolucionar con nuevos episodios durante la vida, como también está descrita la resolución

espontánea en adultos. Afortunadamente nuestra paciente ha permanecido asintomática desde el punto de vista respiratorio hasta un año después de su diagnóstico.

## Conclusión

Este caso de una infrecuente enfermedad destaca los elementos clínicos y radiológicos que deben hacer sospechar el diagnóstico al pediatra, como asimismo la utilidad de la fibrobroncoscopia para obtener la confirmación histológica, y al mismo tiempo servir de herramienta terapéutica.

## Referencias

- 1.- *Thomas F Boat*: Pulmonary Alveolar Proteinosis and Surfactant Protein B Deficiency Congenital Alveolar Proteinosis). En: cap 36. Kendig's. Disorders of the Respiratory Tract in children 6<sup>th</sup> W.B. Saunders Company. 1998.
- 2.- *Trapnell BC, Witsett JA, Nakata K*: Pulmonary Alveolar Proteinosis. N Engl J Med 2003; 349: 2527-39.
- 3.- *Seymour JF, Pressneill JJ*: Pulmonary Alveolar Proteinosis. AmRespir Crit Care Med. 2002; 166: 215-35.
- 4.- *Garrido L, Gedhill T, Martín M, Caleiras E, Parada D, García Tamayo J*: Pulmonary alveolar proteinosis: Ultrastructural study of 4 cases. Invest Clin 1997; 38: 25-37.
- 5.- *De Blic J*: Pulmonary alveolar proteinosis in children. Paediatr. Respir Rev 2004; 5: 316-22.
- 6.- *Tracey B, Russell D, Burgess S, Malur A, Mani S Kavuru, Thomassen MJ*: Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2002; 27: 481-6.
- 7.- *Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, et al*: Human Pulmonary Alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF /IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. J Clin Invest 1997; 100: 2211-7.
- 8.- *Mahut B, Delacourt C, Scheinmann P, et al*: Pulmonary alveolar proteinosis: experience with eight pediatric cases and a review. Pediatrics 1996; 1: 117-22.
- 9.- *Albafouille V, Sayegh N, Decoudenhove S, et al*: CT Scan patterns of pulmonary alveolar proteinosis in children. Pediatr Radiol 1999; 29: 147-52.
- 10.- *Burkhalter A, Silverman JF, Hopkins MB 3<sup>rd</sup>, Gresinger*

- KR*: Bronchoalveolar lavage cytology in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 504-10.
- 11.- *Shih-Lung Cheng, Hon-Tai Chang, Hon-Ping Lau, Li-Na Lee, Pan Chyr Yang*: Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment by Bronchofiberscopic Lobar Lavage. *Chest* 2002; 122: 1480-5.
- 12.- *Bingisser R, Kaplan W, Zollinger A, Russi E*: Whole-  
Lung Lavage in Alveolar Proteinosis by a modified Lavage Technique. *Chest* 1998; 113: 1718-9.
- 13.- *Seymour JF, Doyle IR, Makata K, et al*: Relationship of anti GM-CSF Antibody concentration surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar Proteinosis. *Thorax* 2003; 58: 252-7.