

## Tratamiento de la proteinosis pulmonar alveolar mediante lavado broncoalveolar de alto nivel Treatment of alveolar pulmonary proteinosis by high-level bronchoalveolar lavage

Ruth Yajaira Osorio Estevez<sup>1</sup>, Maxim Rozhaev<sup>2</sup>, Igor Panov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de medicina interna, Universidad medica estatal de Tyumen (Rusia)

<sup>2</sup> Neumólogo Hospital Clínico Regional № 2 (Tyumen-Rusia)

<sup>3</sup> Anestesiólogo Hospital Clínico Regional № 2 (Tyumen-Rusia)

### Correspondencia a:

Ruth Yajaira Osorio Estevez

### E-Mail:

ruthyaya61@hotmail.com

### Telf. y celular:

+79829324387

### Recibido:

28 de agosto de 2019

### Aceptado:

05 de marzo de 2020

scientific.umsa.bo

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de este manuscrito.

### Resumen

La proteinosis alveolar (PA) es una enfermedad caracterizada por la obstrucción alveolar debido a la acumulación de material de proteínas en mayor proporción. Al tratarse de una enfermedad rara las posibilidades en el tratamiento que en la actualidad se dispone son escasas, es por eso que con la exposición del siguiente caso clínico queremos demostrar la eficacia del lavado broncoalveolar para su tratamiento. Nosotros con el siguiente caso clínico queremos demostrar la respuesta positiva en el tratamiento de (PA) con lavados broncoalveolares realizados al paciente, es de aclarar la importancia de la experiencia del que realiza el lavado para obtener los mejores resultados.

### Palabras clave:

Proteinosis alveolar pulmonar, ventilación de alta frecuencia, lavado broncoalveolar, intubación diferenciada;

### Abstract

Alveolar proteinosis (AP) is a disease characterized by alveolar obstruction due to the accumulation of protein material in a greater proportion. As it is a rare disease, the possibilities for treatment that are currently available are scarce, which is why with the presentation of the following clinical case we want to demonstrate the efficacy of bronchoalveolar lavage for its treatment. With the following clinical case, we want to demonstrate the positive response in the treatment of AP with bronchoalveolar lavages performed on the patient, it is to clarify the importance of the experience of the person performing the lavage to obtain the best results.

### Keywords:

Alveolar proteinosis; high frequency ventilation; bronchoalveolar lavage; differentiated intubation;

### INTRODUCCIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar es una enfermedad intersticial difusa poco frecuente, caracterizada por obstrucción alveolar debida al acúmulo de material rico en lípidos y proteínas, lo que genera insuficiencia respiratoria y alteraciones en el intercambio gaseoso pulmonar<sup>1,2,3,4</sup>. Fue descrita por primera vez por Rosen, Castleman y Liebow en 1958<sup>5</sup>. Su prevalencia es entre 0.36 hasta 6.2 casos por millón de personas. Presenta un rango de razón masculino/femenino entre 2:1<sup>6,7</sup>. Es más frecuente en adultos entre 20 y 50 años, aunque puede afectar a individuos de diferentes edades<sup>8,9</sup>.

En la fisiología normal el surfactante pulmonar disminuye la tensión superficial, evita el colapso alveolar y protege al huésped de patógenos microbianos. Este es sintetizado y secretado por células epiteliales alveolares tipo II, catabolizado y eliminado en los macrófagos alveolares. Para que el surfactante sea catabolizado en los macrófagos requiere la presencia del factor estimulante de la colonia de los granulocitos. Una modificación a este nivel permite el acúmulo

alveolar de material lipoproteínico, producto de la disminución de su aclaramiento macrofágico, lo que explica la fisiopatología de la patología<sup>2, 9, 26</sup>.

La proteinosis alveolar pulmonar se clasifica en tres categorías: primaria o idiopática, secundaria y congénita<sup>10</sup>. La primaria es un desorden que representa el 90% de los casos de proteinosis; la secundaria ocurre como consecuencia de neoplasias malignas hematológicas, inhalación de polvo tóxico, humo, gases, inmunosupresión infecciosa o farmacológica. La congénita consiste en una secuencia heterogénea de trastornos causados por la mutación homocigótica de genes que codifican la proteína del surfactante (SP)-B, (SP)- C y el transportador ABCA3 o por la ausencia del receptor del factor estimulador de colonias granulocíticas (FSC-MG)<sup>11</sup>.

El inicio del cuadro clínico es insidioso, con un curso subagudo indolente que retrasa el diagnóstico<sup>7</sup>. Los síntomas son inespecíficos: disnea de esfuerzo con o sin tos. Algunos pacientes presentan pérdida de peso, hemoptisis o fiebre.

El diagnóstico se basa en los hallazgos radiológicos y se confirma por fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar en los que se encuentra líquido de aspecto lechoso, espumoso, y con cuerpos amiloides en el examen citológico<sup>2,7</sup>. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) sugiere esta patología: con áreas dispersas de atenuación alveolar en vidrio esmerilado con superposición de engrosamiento lineal, septal intere intralobular conocido como patrón crazy paving o «en empedrado»<sup>13</sup>.

El tratamiento en pacientes sintomáticos con proteinosis alveolar pulmonar es el lavado broncoalveolar total. Cuando éste es exitoso, se produce una rápida mejoría clínica y radiológica. Sin embargo, son comunes las recaídas y se requiere repetir este procedimiento. Otra variante de tratamiento es proveer factor estimulante de colonias de los granulocitos cuando no hay respuesta al primer manejo o el paciente no tolera el procedimiento<sup>2,12,14,26</sup>; rituximab, incluso la plasmaféresis<sup>15</sup>. En estos pacientes se desconoce el pronóstico a largo plazo. Algunos pueden evolucionar de manera estable; incluso pueden mostrar mejoría sin ningún tratamiento. Se ha descrito tasas de supervivencia entre 65 y 75% luego de cinco a 10 años del diagnóstico<sup>12</sup>.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 36 años, hospitalizado en el servicio de neumología por presentar dificultad respiratoria asociada a tos con expectoración blanquecina. Como antecedente clínico a finales del año 2017, por primera vez presento dificultad para respirar, tos no productiva, fiebre. Asistió a consulta ambulatoria de medicina interna (diagnostico desconocido), sin toma de radiografía torácica. Después de la antibioticoterapia, normaliza temperatura, con mejoría de la disnea. Sin embargo, con el tiempo muestra disnea clase funcional I-II. En marzo de 2018, presenta episodio febril de 38 °C, asociado a tos con expectoración verdosa, con radiografía de tórax no descrita que sugiere realización de tomografía axial computarizada (TAC) de tórax **Figura 1**, el cual muestra cambios bilaterales de tipo vidrio esmerilado, y en el segmento 9 izquierda área de infiltración densa. Valorado por fisiología que establece como diagnóstico: neumonía intersticial idiopática y descarta tuberculosis pulmonar; recomendando valoración por neumología, realización de espirometría y biopsia pulmonar para verificación del diagnóstico y se decide dar alta por mejoría del estado del paciente. Neumología decide realizar TAC de tórax control sospechándose por primera vez proteinosis alveolar pulmonar **Figura 2**. El cual no recibe manejo médico.

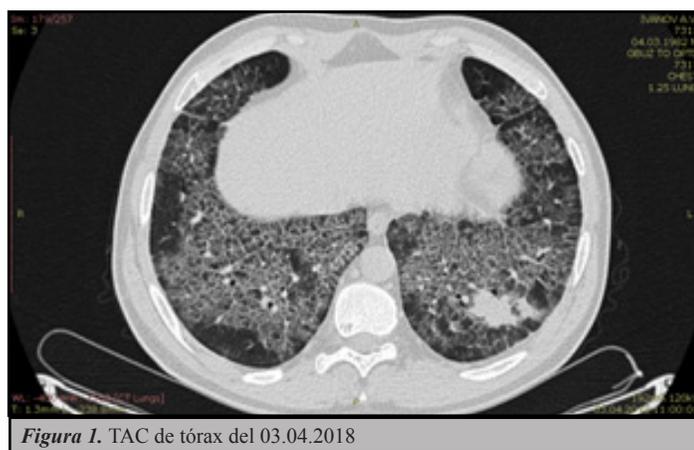


Figura 1. TAC de tórax del 03.04.2018

Al interrogatorio niega enfermedades crónicas. Presento servicio militar, tabaquismo hasta hace 10 años, jubilado, actualmente carpintero. Antecedentes médicos sin patología pulmonar documentada hasta los 36 años.

Durante la hospitalización al paciente se considera como de gravedad media, por presentar disnea de medianos esfuerzos, tos con expectoración blanca, tos con punta de costado, temperatura corporal de 36.9 °C, acrocianosis, taquipnea leve 19 rpm, SatO2 93% con FiO2 21%. A la auscultación pulmonar, murmullo vesicular conservado en todos los campos pulmonares, sin sibilancias.



Figura 2. TAC de tórax del 06.07.2018.

Estudios de laboratorio: hemoglobina 185 g/L, Inmunofluorescencia indirecta para VIH negativo. Gases arteriales: FiO2 0.21%, pH 7.448; HCO3 19.8 mmol/L, PaO2 56.6 mmHg, paCO2 29.2 mmHg. Anticuerpos contra ADNds 21.95 UI/ml, detección ANA negativo; anticuerpos anticardiolipinas (total IgM, IgG, IgA) 3.1 UI/ml, proteína C-reactiva 7.858 mg/dl, factor reumatoide 6.1 UI/ml.

Estudios diagnósticos: ECG taquicardia sinusal, 112 por minuto, sobrecarga de la aurícula derecha. Ecocardiograma: aurícula derecha 3.0 x 4.3 cm, ventrículo derecho 3.1 cm, Tamaño basal en modo “ B”, válvula pulmonar: pliegues delgados, regurgitación (+), Volumen máximo 1.01 m/s, Pgrad 4.06 mmHg, válvula tricuspídal con doblez fino, regurgitación ( + ), SDLA 37 mmHg.

Al realizarse el TAC de tórax se compara con los datos anteriores evidenciando una disminución bilateral de la neumatización de tipo “vidrio esmerilado” en menor volumen y menor intensidad. Se visualiza focos de infiltración subpleural en el segmento 8 en la parte inferior del campo pulmonar derecho **Figura 3**.

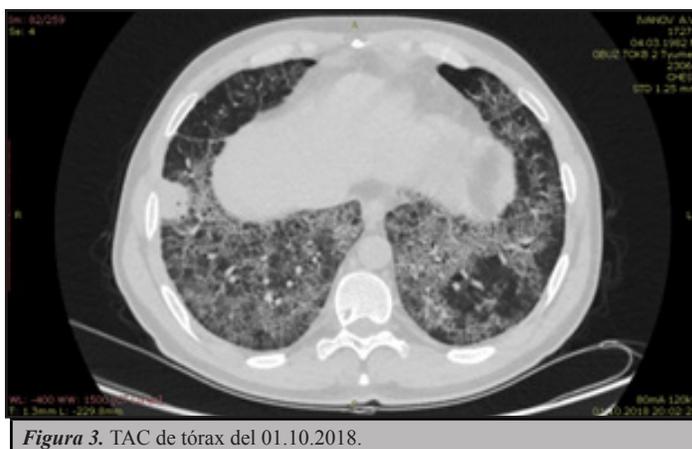


Figura 3. TAC de tórax del 01.10.2018.

Con los resultados se toma la conducta con el paciente de un lavado broncoalveolar en grandes cantidades con respiración artificial.

Teniendo en cuenta la infección de las vías respiratorias inferiores, la manipulación se decide realizar el procedimiento luego del manejo de la infección. El paciente fue dado de alta para el tratamiento ambulatorio en condiciones satisfactorias con SpO2 hasta 95% con FiO2 21%, frecuencia respiratoria hasta 16 rpm.

El paciente es hospitalizado nuevamente para la realización del procedimiento en el servicio de cuidados intensivos se realiza el lavado broncoalveolar pulmonar izquierdo en condiciones ventilación de alta frecuencia con intubación diferenciada. Se administraron 13 000 ml de solución salina 0.9% precalentados a 37 grados, con un volumen perdido después de la extracción de la solución de 2 800 ml. El tiempo del procedimiento fue de aproximadamente 4 horas. Utilizándose los siguientes métodos para la extracción de la solución administrada en el lavado bronquial: cambios de posición del cuerpo del paciente (Trendelenburg a 45 grados, y antitrendelenburg a 20 grados); percusión manual torácica; periodos de ventilación de alta frecuencia de alta frecuencia con Inspiración:Expiración = 2:1; succionador activo. El líquido obtenido del lavado pleural se muestra en la **Figura 4**.



**Figura 4.** Características del líquido obtenido en el primer lavado broncoalveolar.

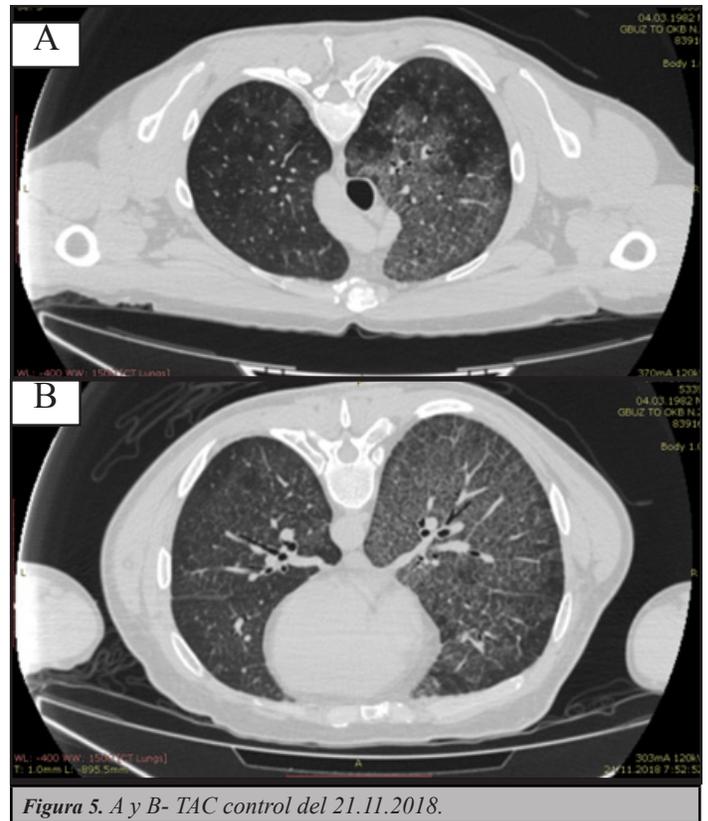
Luego del procedimiento se volvió a intubar al paciente y se mantuvo con ventilación de alta frecuencia durante 12 horas con parámetros de ventilación seleccionados según la medición dinámica de la capacidad residual funcional pulmonar utilizando el ventilador General Electric CareScape R860. Antes de la extubación, la elasticidad del tejido pulmonar aumento de 51 a 108 ml/cm de columna de agua.

Como terapia medicamentosa durante el periodo del lavado broncoalveolar y antes de la entubación, el paciente recibió una infusión de cristaloides con un volumen de 800 ml, heparina no fraccionada de 10000 UI intravenosa, se continuó n-acetilcisteína 4200 mg en infusión intravenosa. No se utilizó antibioticoterapia.

Se realiza TAC de tórax control al día siguiente en posición prona, se observó una mejora notable de la neumatización pulmonar izquierda, sin signos de dificultad respiratoria **Figura 5 A y B**.

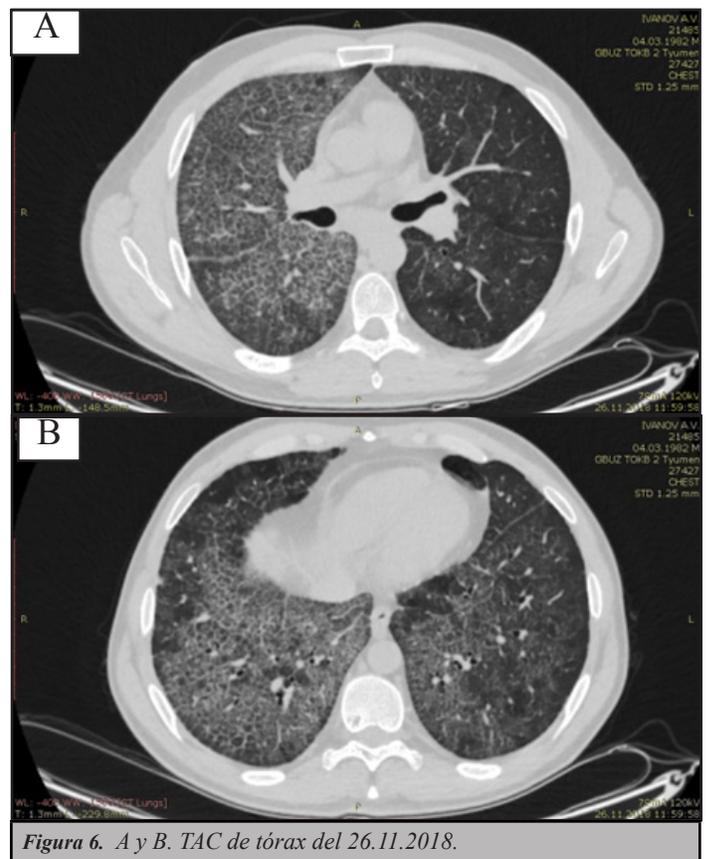
Al sexto día despu sepaés del primer procedimiento se realiza TAC de tórax control, sin evidencia de infiltrados, o atelectasias. Evidenciándose la eficacia del procedimiento en la parte superior y ventral pulmonar izquierda. **Figura 6 A y B**. Se procede a un segundo lavado al octavo día de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, se realizo el segundo lavado broncoalveolar derecho de gran volumen con ventilación de alta frecuencia con intubación separada.

La solución de cloruro de sodio al 0.9% se precalentó a 37 grados, administrándose un volumen de 14 200 ml, con pérdida de 1 500 ml. El tiempo del procedimiento fue de aproximadamente 4.5 horas.



**Figura 5.** A y B- TAC control del 21.11.2018.

Los métodos usados para la extracción de la solución administrada fueron los mismos que en el lavado broncoalveolar izquierdo.



**Figura 6.** A y B. TAC de tórax del 26.11.2018.

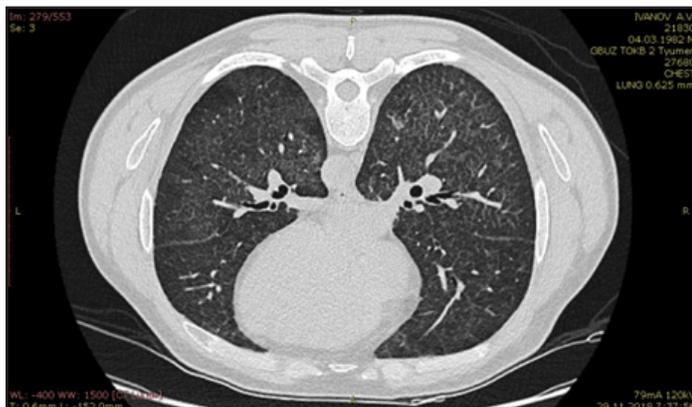
Se dio por terminado el procedimiento al obtenerse líquido pleural claro y trasparente con características que se muestran en la **Figura 7**.



**Figura 7.** Características del líquido pleural del lavado broncoalveolar derecho.

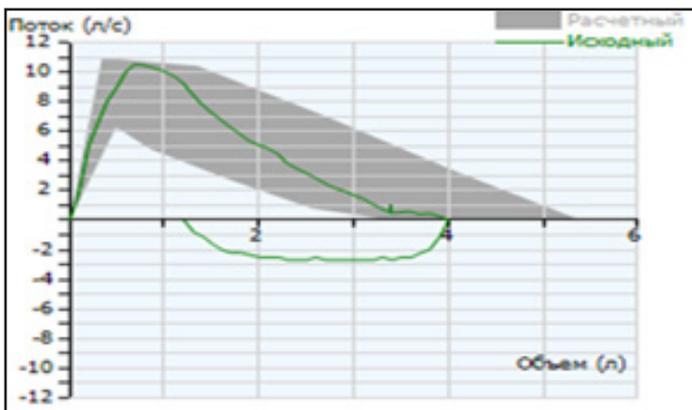
Para prevenir el síndrome de Distress respiratorio, se continuó la ventilación mecánica durante 12 horas con la selección de los parámetros de ventilación mediante la medición dinámica de la capacidad pulmonar residual funcional. La farmacoterapia se realizó en el mismo volumen.

Al siguiente día de hospitalización se procede a TAC de tórax control que evidencia mejoría notable del parénquima pulmonar, sin signos de Distress respiratoria y sin signos de infiltración pulmonar. **Figura 8**.



**Figura 8.** TAC de tórax del 29.11.2018.

Al realizar la espirometría, se obtuvieron índices volumétricos y de velocidad normales. **Figura 9**.



**Figura 9.** Grafica de la espirometría.

Se da egreso medico al noveno día de hospitalización paciente en condiciones médicas satisfactorias, con temperatura corporal normal. Con recomendación de control de TAC de tórax y espirometría en 3 meses.

## DISCUSIÓN

Proteinosis alveolar pulmonar enfermedad poco común caracterizada por la acumulación de surfactante en los alvéolos. Conllevando a insuficiencia respiratoria, deficiencia funcional de células mieloides y alto riesgo de infecciones respiratorias<sup>16,17,26</sup>.

Se reconocen en la actualidad tres variables diferentes de la proteinosis alveolar pulmonar, en ellas es común la alteración de la eliminación del agente tensioactivo por los macrófagos alveolares, lo que ocasiona su retención en la vía aérea terminal y en el espacio alveolar<sup>6,12,14</sup>. Una idiopática que abarca el mayor número de casos, es la más importante a nivel clínico, afecta a pacientes sin antecedentes de enfermedad pulmonar o de exposición a posibles agentes causales. Una secundaria donde los pacientes presentan factores de riesgo como inmunosupresión, infección pulmonar o exposición a agentes tóxicos; y una última de origen genético cuya incidencia es mínima, comprende un trastorno de tipo autosómico recesivo dado por deficiencia de una de las 4 formas de apoproteínas halladas en el surfactante pulmonar<sup>18</sup>.

Pensamos que el caso de nuestro paciente se trata de una forma secundaria, debido a la exposición a contaminantes del aire durante su desempeño laboral como carpintero. No obstante, este no se establece como factor específico, por ausencia de estudios que establezcan el tiempo de exposición preciso a un contaminante para la aparición de la patología. No podemos descartar que se pueda tratar de una forma autoinmune, presentación más común de esta enfermedad<sup>9,26</sup>.

La presentación clínica es imprecisa, pudiéndose encontrar pacientes asintomáticos. Hasta casos con insuficiencia respiratoria o infección de las vías respiratorias inferiores. De esta forma, los síntomas clínicos no son específicos, siendo la tos y la disnea los más frecuentes<sup>8,26</sup>. No obstante, los pacientes pueden presentar fiebre y pérdida de peso, y quizás hemoptisis.

La tomografía axial computarizada de alta resolución es el principal método diagnóstico de la proteinosis alveolar. Aquí se observan opacidades difusas en vidrio despulido con sobredisposición del engrosamiento septal intra e intralobulillar, patrón conocido como crazy-paving, el cual es característico de esta enfermedad<sup>8,14,16</sup>.

El cuadro hemático generalmente es normal. Sin embargo, en insuficiencia respiratoria crónica hay aumento en los niveles de hemoglobina. En algunas ocasiones aumentan lactato deshidrogenasa, en otras el antígeno carcinoembrionario, citoqueratina, mucina KL-6 y el factor tenso activo A, B, y D aunque son de poco valor pronóstico<sup>1,2,20,21</sup>. Los resultados de las pruebas de función pulmonar pueden ser normales, o mostrar un patrón restrictivo con disminución en difusión de monóxido de carbono<sup>1</sup>. En nuestro caso, no estudiar la disminución de monóxido de carbono se debió a razones técnicas.

Para la confirmación diagnóstica se debe realizar la biopsia transbronquial por fibrobroncoscopia, donde se observa la arquitectura del parénquima pulmonar conservada. Los hallazgos más notables aquí son el relleno del espacio alveolar con un material acelular granular,

amorfo y eosinofílico, que generalmente se tiñe de manera positiva ante el ácido peryódico de Schiff; y la hiperplasia de los neumonocitos de tipo 2 en los septos alveolares. Conjuntamente, al realizarse el lavado broncoalveolar, encontrar líquido opaco de aspecto lechoso y espumoso es patognomónico<sup>2,12,22,23,26</sup>; tal como ocurrió en el presente caso reportado.

El manejo terapéutico aún permanece con controversias por dos motivos: por una parte, el 10-20% de los casos muestran regresión espontánea y no precisan tratamiento y, por otra parte, los casos más graves precisan tratamientos invasivos no exentos de riesgo como es el lavado broncoalveolar terapéutico y en ocasiones drogas que estimulan la función de los macrófagos alveolares discutibles en su uso individual<sup>24</sup>.

El tratamiento estándar más aceptado es el lavado broncoalveolar total, el cual fue introducido por Ramírez<sup>25</sup> en 1965. Esta técnica está indicada cuando hay una confirmación histológica, y cumple alguno de estos criterios: presión parcial alveolar de oxígeno en reposo menor de 65 mmHg, gradiente alveolo arterial mayor de 40 mmHg, presencia de un shunt pulmonar mayor de 12% y disnea severa e hipoxemia en reposo o en ejercicio<sup>8,16</sup>. Nuestro paciente presento SatO<sub>2</sub> 93% oxígeno ambiente, PaCO<sub>2</sub> 56.6 mmHg, frecuencia respiratoria de 19 por minuto, como antecedentes personales y durante la hospitalización el paciente presento al menos 3 episodios de infección de las vías respiratorias inferiores durante el año. Esto, junto con la hipoxemia progresiva y la disminución marcada de la tolerancia al ejercicio fueron los criterios para la realización del lavado broncoalveolar pulmonar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2003;349:2527-39.

<sup>2</sup> Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):431-40.

<sup>3</sup> Huaranga AJ, Francis WH. Pulmonary alveolar proteinosis: a case report and world literature review. *Respirol Case Rep*. 2016 Nov 13;4(6):e00201.

<sup>4</sup> McDonnell MJ, Reynolds C, Tormey V, Gilmartin JJ, Rutherford RM. Pulmonary alveolar proteinosis: report of two cases in the West of Ireland with review of current literature. *Ir J Med Sci*. 2014 Mar;183(1):123-7.

<sup>5</sup> Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1958 Jun 5;258(23):1123-42.

<sup>6</sup> Mo Q, Wang B, Dong N, Bao L, Su X, Li Y, et al. The Clinical Clues of Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Report of 11 Cases and Literature Review. *Can Respir J*. 2016;2016:4021928.

<sup>7</sup> Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Care*. 2011 Jul;56(7):1016-28.

<sup>8</sup> Sánchez-Valadez TI, Carrillo-Muñoz A, Valero-Gómez A, Martínez-Pérez S, Pérez-Rosales

A, Núñez Pérez-Redondo C, et al. Proteinosis alveolar: Informe de dos casos y comentario bibliográfico. *Neumología y cirugía de tórax*. 2015;74(4):271-5.

<sup>9</sup> Algarin H, Mendoza DA, Molano D, Claro J. Proteinosis alveolar pulmonar: diagnóstico y manejo en unidad de cuidado intensivo. Reporte de caso. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2017;17(1):76-80.

<sup>10</sup> Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Treatment options in year 2013. *Respirology*. 2013;18:82-91.

<sup>11</sup> Kaplan F. Molecular determinants of fetal lung organogenesis. *Mol Genet Metab*. 2000;71:321-41.

<sup>12</sup> Ernst G, Salvado A, Grynblat P, Tabaj G, Garcia O, Cambursano VH, et al. [Pulmonary alveolar proteinosis: role of GM-CSF Antibodies]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2017;74(1):46-50.

<sup>13</sup> De Arriba C, Antón C, Arreche E, Lorente MP. Proteinosis alveolar pulmonar y patrón en empedrado («crazy-paving») en tomografía computarizada de alta resolución. *Anales Sis San Navarra* 2006;29(1):127-130

<sup>14</sup> Rodríguez J. Tratamiento de la proteinosis alveolar primaria del adulto. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(7):344-9.

<sup>15</sup> Perl AK, Whitsett JA. Molecular mechanisms controlling lung morphogenesis. *Clin Genet*. 1999;56:14-27.

<sup>16</sup> Fijolek J, Wiatr E, Opoka L, Rudziński P, Nierebińska M, Szolkowska M, et al. Atypical image of pulmonary alveolar proteinosis - a case report. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(6):453-6.

<sup>17</sup> Ul Rehman S, Hammersley JR. Pulmonary Alveolar Proteinosis: Crazy Paving to Whole Lung Lavage. *Mayo Clin Proc*. 2016 Nov;91(11):1673-674.

<sup>18</sup> Campo I, Zamir K, Mariani F, Paracchini E, Rodi G, Mojoli F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7:4.

<sup>19</sup> Borie R, Danel C, Debray M-P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 2011;20(120):98-107.

<sup>20</sup> Notarangelo LD, Pessach I. Out of breath: GM-CSFR alpha mutations disrupt surfactant homeostasis. *J Exp Med* 2008;205(12):2693-2697.

<sup>21</sup> Martinez-Moczygemba M, Doan ML, Elidemir O, et al. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFR alpha gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. *J Exp Med* 2008;205(12):2711-2716.

<sup>22</sup> Munir Z, Khosa MZ, Qazi MY. Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Rare Cause of Respiratory Failure. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Jul;25(7):541-2.

<sup>23</sup> Yildirim BB, Akgedik R, Akgedik S, Nazaroğlu H. Pulmonary alveolar proteinosis in a marble worker. *Int J Occup Med Environ Health*. 2016;29(5):871-6.

<sup>24</sup> Rodríguez C, Ortega A, Valenciano M, Araujo J, Ortiz E.I, Pérez E. Proteinosis alveolar y lavado broncoalveolar terapéutico (LBA-T). Tratamiento solo o combinado. *Rev Patol Respir*. 2014; 17(2): 71-75

<sup>25</sup> Ramirez J, Kieffer RF, Ball WC. JR, Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med*. 1965; 63: 819-28

<sup>26</sup> Concepción-Urteaga LA, Rodríguez-Hidalgo LA, Cornejo-Portella JL, Alquizar-Horna ON, Aguilar-Villanueva DA, Concepción-Zavaleta MJ, Azañero-Luján MG. Proteinosis alveolar pulmonar: a propósito de un caso. *Medwave* 2017 Sep;17(8):e7040.