



Proteinosis alveolar pulmonar

Mayra H Mejía A,¹ Delfino Alonso M,¹ Teresa de J Suárez L,¹ Andrea Estrada G,¹
Miguel O Gaxiola G,² J Guillermo Carrillo R¹

RESUMEN. La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una entidad poco frecuente, donde más del 90% de los casos en los adultos son primarios, las causas secundarias son hematológicas o inmunodeficiencias en general. Esta enfermedad muestra alteraciones morfológicas muy características, en donde el acúmulo anormal de surfactante intra-alveolar se manifiesta con trastornos en el intercambio gaseoso, un proceso restrictivo de gravedad variable y los hallazgos de imagen son muy específicos, sobre todo en tomografía computada de alta resolución (TCAR), lo que contrasta con la casi ausencia de datos clínicos; la respuesta clínica en general es satisfactoria con remisión del cuadro posterior al lavado pulmonar total y en ocasiones en forma espontánea, con sobrevividas casi del 100% en los últimos años, las complicaciones son poco frecuentes y se presentan en el primer año del diagnóstico y éstas son principalmente de índole infeccioso donde los patógenos oportunistas no son infrecuentes, todo ello al parecer asociadas a la disfunción macrofágica mediadas por alteraciones en el factor estimulante de colonias granulocito/macrófago (GM-CSF).

Palabras clave: Proteinosis alveolar pulmonar (PAP), surfactante, tomografía computada de alta resolución (TCAR), factor estimulante de colonias granulocito/macrófago (GM-CSF).

ABSTRACT. Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare entity, more than 90% of the adult cases are primary, and the secondary causes are in general hematological or immune deficiencies. This disease shows very characteristic morphological changes, where the abnormal accumulation of surfactant in the intra alveolar space give us an alterations in the blood gas analysis, a restrictive process of variable severity and the images features are very specific overall in the high resolution computed tomography (HRCT), all this contrasts with the remarkable absence of clinical data; the clinical response is satisfactory in general with clinical remissions after total lung lavage or in spontaneous way, survival rates approach 100% in the last years, complications are infrequent and occur during the first year after diagnosis, the infectious process are the primary events and the opportunistic pathogens are not uncommon; all this in association with macrophage dysfunction mediated by the alterations in the granulocyte macrophage- colony stimulating factor (GM-CSF).

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis (PAP), surfactant; high resolution computed tomography (HRCT), granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF).

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) corresponde a una enfermedad intersticial difusa única, donde encontramos como característica patológica el acúmulo de una cantidad excesiva y anormal de material proteináceo rico en lípidos, derivado del surfactante, en los espacios aéreos alveolares y en ocasiones a nivel de la vía aérea periférica, en donde el intersticio pulmonar permanece relativa-

mente normal,¹ probablemente la PAP representa una respuesta inespecífica de la célula epitelial alveolar (neumocitos tipo II), el macrófago alveolar, o ambos a una gran variedad de lesiones;² este desorden se refiere a una entidad pulmonar rara y enigmática, con una historia natural muy variable, con casos que van desde una franca progresión hacia la insuficiencia respiratoria hasta una resolución total en forma espontánea.^{3,4} entidad que tiene una distribución mundial, con una incidencia estimada de 0.36 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 0.37 casos por millón de habitantes,⁵ motivo por el cual es muy difícil acumular la suficiente experiencia en este desorden aun en centros de referencia y por lo tanto lo es más para el clínico que trabaja en forma aislada.

¹ Clínica de Enfermedades Intersticiales del Parénquima Pulmonar, INER.

² Departamento de Morfología, Unidad de Investigación, INER.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Mayra H. Mejía A. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Clínica de Enfermedades Intersticiales del Parénquima Pulmonar. Servicio Clínico número 1. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI, Tlalpan México DF.

E-mail: Mayramej@yahoo.com

Clasificación

En forma casi invariable cuando se presenta un caso de PAP en general éste será de origen idiopático o primario,

ya que esta forma representa a más del 90% de los casos de esta entidad, esta forma ocurre en sujetos previamente sanos y en forma usual sin antecedentes hereditarios ni de exposición ambiental u ocupacional, pero hay que tener en mente que las formas secundarias ocasionarán entre el 5 a 10% de los casos de PAP,⁶ y éstas están asociadas a alguna de las siguientes alteraciones:

- 1) **Exposición a polvos o químicos**, en especial la inhalación de sílice en forma aguda con cuadro histopatológico de silicoproteinosis⁷
- 2) **Procesos infecciosos**, en donde la asociación con algún patógeno en general manifiesta una complicación durante la evolución de la PAP más que la causa; sin embargo algunos procesos infecciosos probablemente sean el proceso primario que precipita a la aparición de la PAP, por ejemplo la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* relacionada o no a infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁸
- 3) **Inmunocompromiso**, en general éste va asociado a neoplasias hematológicas (linfoma, leucemia mieloide),⁹ en particular durante la infancia;¹⁰ se ha asociado a inmunodeficiencia combinada grave, así como a la deficiencia del factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF),¹¹ o disfunción en los macrófagos que guían a deficiencias
- 4) **Deficiencia de apoproteína del surfactante**, esta rara forma recesiva autosómica de PAP es vista en neonatos, asociada con deficiencia de una de las cuatro formas de apoproteínas halladas en el surfactante¹²

Patogénesis

Aunque el estímulo para la acumulación de este material lipoproteínico intraalveolar permanece aún desconocido, probablemente sea el resultado de una combinación de factores genéticos y adquiridos que afectan el metabolismo del surfactante; la síntesis del surfactante pulmonar (*Cuadro 1*)^{1,3} es función de las células epiteliales tipo II y su remoción depende de factores de fagocitosis y degradación enzimática por las células del sistema fagocítico mononuclear, reabsorción por las células epiteliales tipo II para su reprocesamiento y eliminación a través de los linfáticos pulmonares (*Cuadro 2*),⁶ así una alteración única o combinada de estos factores debe participar en la patogénesis de la PAP; la cual parece representar una respuesta común a un gran número de lesiones pulmonares.

El material alveolar en la PAP es en gran parte derivado de los fosfolípidos de las células epiteliales tipo II y semeja al surfactante, el resto son detritus celulares y proteínas del plasma, incluyendo las cuatro apoproteínas (SP-A a SP-D), las cuales son esenciales para el metabolismo del surfac-

Cuadro 1. Surfactante pulmonar.

El surfactante pulmonar es producido por las células epiteliales tipo II, funciona reduciendo la tensión superficial de la interfase líquido-aire en la pared de los alvéolos, de tal modo que facilita la distensibilidad pulmonar y previene de atelectasias.

El 90 a 95% del surfactante se compone por lípidos, del 5 a 10% son proteínas y menos del 1% son carbohidratos; los fosfolípidos, en particular fosfatidilcolinas saturadas constituyen el 80% de la fracción del lípido, mientras que la porción de la proteína se compone en gran parte por las proteínas del surfactante A, B, C, y D (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D), que contribuyen a las propiedades activas y estructurales del surfactante, participan en su metabolismo, opsonización de patógenos y estimulan la función de defensa macrofágica.

Cuadro 2. La producción del surfactante y su catabolismo.

- Los lípidos del surfactante se sintetizan dentro del retículo endoplásmico y se transportan a través del aparato de Golgi en cuerpos laminares, lo mismo sucede con las proteínas del surfactante que también son transportadas a través del aparato de Golgi; estas vesículas se fusionan con los cuerpos multivesiculares dentro del citoplasma celular, donde el proceso final de las proteínas ocurre en esta etapa; al fusionarse los cuerpos multivesiculares para la formación de cuerpos laminares, que representa la forma final del surfactante secretado, este último paso es dependiente de un proceso apropiado de la SP-B
- *La deficiencia de SP-B en ratones se presenta con acumulación de cuerpos multivesiculares y no pueden hacer cuerpos laminares*
- La remoción del surfactante en el 80% se debe a las células epiteliales tipo II, mientras que el resto es procesado por los macrófagos alveolares, aunque parece ser que su contribución es mayor, ya que el catabolismo del surfactante a través del GM-CSF está mediado por el macrófago alveolar.
- *La deficiencia del GM-CSF o su receptor beta en ratones desarrolla PAP*

tante, en general la acumulación de los fosfolípidos es el resultado de una sobreproducción (proliferación y descamación de las células epiteliales tipo II), disminución en la depuración (función macrofágica deficiente), o ambos, lo cual aún no ha sido elucidado, ya que el mecanismo probablemente varía de acuerdo a la causa de la PAP.

Son así, al menos tres, los mecanismos fisiopatológicos hasta el momento que conducen a la PAP:

- 1) La acumulación excesiva de lipoproteínas del surfactante en los alvéolos pulmonares
- 2) Los casos congénitos que se presentan en el periodo neonatal con hipoxemia grave (2% de los casos)

- 3) Como resultado de uno de los diversos defectos genéticos en la proteína del surfactante (SP-B) o en la molécula del receptor β_c del GM-CSF.

Cuadro clínico

La PAP es una entidad que se presenta en forma más común en el adulto, particularmente entre los 30 y 50 años, aunque los casos reportados abarcan desde la infancia hasta la edad senil, en donde cerca del 60 a 80% de los pacientes son hombres, por lo que encontramos una relación hombre:mujer entre 2:1 a 4:1; además de ser una entidad que se presenta principalmente en fumadores,^{3,4} lo que puede estar asociado en forma histórica a un uso más común de tabaco en el género masculino.

La PAP se presenta con un comienzo insidioso y crónico, donde el promedio de evolución de los síntomas previo al diagnóstico es de 7 meses, la disnea es el síntoma que se presenta más común, ésta tiende a ser de esfuerzo que progresa en forma lenta, gradualmente, se acompañará frecuentemente de tos, la cual es seca y en raras ocasiones hemoptoica; pero es importante considerar el hecho de que se puede presentar en forma asintomática y ser diagnosticada por un examen radiográfico de tórax de rutina; en forma menos frecuente encontramos dolor pleurítico, febrícula intermitente y pérdida de peso, así vemos que el cuadro clínico es muy variable durante el curso de la enfermedad. El examen físico se caracteriza por la ausencia de signos anormales en la exploración de tórax en reposo, en ocasiones se auscultan estertores crepitantes que pueden ser audibles en el 50% de los pacientes aproximadamente, se ha descrito la presencia de hipocratismo digital y cianosis en alrededor del 25% de los casos de PAP.¹³ (Cuadro 3).

La acumulación de este material lipoproteínico en el espacio aéreo alveolar ocasiona que al momento del diagnóstico de PAP los pacientes se presenten con anomalías en la radiografía de tórax y la tomografía computada de alta resolución del tórax (TCAR), así como alteraciones funcionales tanto en el intercambio gaseoso con datos de hipoxemia y en la mecánica pulmonar con un proceso pulmonar restrictivo.

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax muestra comúnmente consolidación del parénquima pulmonar, lo cual obedece al llenado de los espacios alveolares por el material lipoproteínico (Figura 1), en donde la presencia de broncograma aéreo se observará en raras ocasiones (Figura 2). Sin embargo, en algunos casos la imagen que se encuentra está dada por opacidades nodulares mal definidas que tienden a confluir (Figura 2), o bien

Cuadro 3. Signos y síntomas en proteinosis alveolar pulmonar.

Signo/síntoma	Rosen (n = 27) %	Asamoto (n = 68) %	Rubinstein (n = 14) %	INER (n = 10) %
Disnea	63	52	64	100
Tos	33	24	36	100
Dolor torácico	22	3	14	
Hemoptisis			14	
Crepitantes	15	31		60
Hipocratismo	11	6		50
Cianosis	19	4		100
Fiebre	22	2		20
Pérdida de peso	19			66

Se muestra la frecuencia de síntomas en la PAP en las diferentes series publicadas (modificado de Mazzone et al.,¹³) aquí mostramos todos los casos vistos en los últimos 10 años en el INER con diagnóstico histológico de PAP y cuál fue su comportamiento sintomático en comparación a las otras series clínicas.

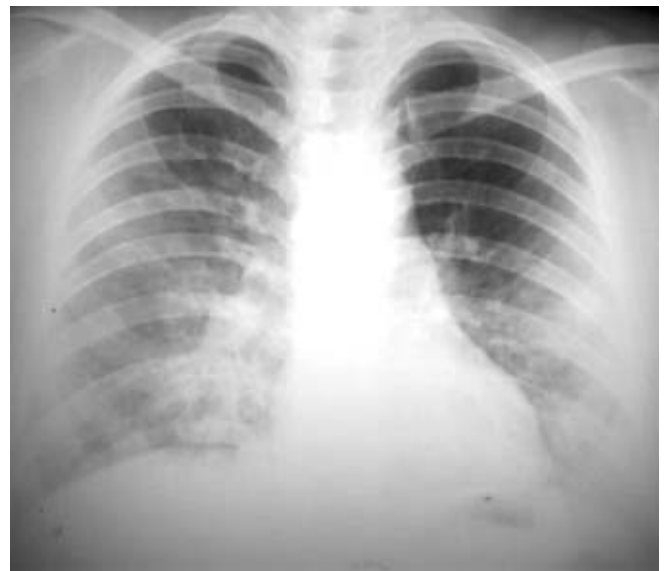


Figura 1. En donde observamos consolidación del parénquima pulmonar por llenado del espacio alveolar, siendo más aparente hacia ambas bases pulmonares.

sólo observaremos una opacidad difusa en vidrio despolido (Figura 3); todas estas imágenes parenquimatosas tendrán una distribución en parches o difusa, predominando la distribución perihiliar bilateral que semeja a la imagen del edema pulmonar agudo en "alas de mariposa" pero sin la presencia de cardiomegalia ni derrame pleural, en donde los ángulos costofrénicos se encuentran respetados (Figura 2). Dado que el principal hallazgo radiológico son las marcas del espacio aéreo donde los cambios patológicos son casi entera-



Figura 2. En donde observamos múltiples opacidades nodulares que tienden a ser confluentes principalmente con distribución perihiliar bilateral semejando "alas de mariposa", obsérvese la presencia de broncograma aéreo, y cómo están respetados los ángulos costofrénicos.



Figura 3. Obsérvese una tenue opacidad difusa conocida como vidrio despolido.

mente el resultado del llenado alveolar,¹⁴ en algunos casos la fibrosis intersticial discreta, la infiltración celular y el edema septal están presentes, los cuales serán responsables de las imágenes reticulares en la radiografía de tórax (Figura 4).



Figura 4. Aunque la opacidad del llenado alveolar es el rasgo predominante, la fibrosis intersticial discreta e infiltración celular septal y edema están presentes, siendo los responsables de las imágenes reticulares en la radiografía de tórax.

Tomografía de tórax

La apariencia en la TCAR muestra múltiples anomalías¹⁵ que van desde opacidades nodulares mal definidas (nódulos del espacio aéreo) (Figura 5) a grandes áreas de opacidades en vidrio despolido o de consolidación del parénquima pulmonar (Cuadro 4);¹⁵ la presencia de una imagen de consolidación tiende a ser simétrica y bilateral, particularmente con una distribución hilar y perihiliar; de las imágenes más típicas en la TCAR de PAP es la presencia de una opacidad en vidrio despolido difuso en donde se aprecia la sobreposición del engrosamiento septal intra e interlobulillar, con frecuencia son sombras poligonales, y a esta imagen se le conoce como "patrón en pavimentación" (*crazy paving*)^{16,17} (Figura 6), debido a que algunos lobulillos pulmonares se encuentran respetados, donde los márgenes de las áreas afectadas con las áreas respetadas nos muestran una distribución denominada geométrica, debido a que esto semeja continentes que están rodeados por océanos en un mapa (Figura 7).¹⁵

Pruebas de función pulmonar

Como en otras enfermedades intersticiales difusas, en esta entidad encontramos alteraciones de tipo restrictivo de gravedad variable de acuerdo con la extensión de la afección parenquimatosa, en donde la mecánica pulmonar mostrará una caída en la capacidad vital forzada

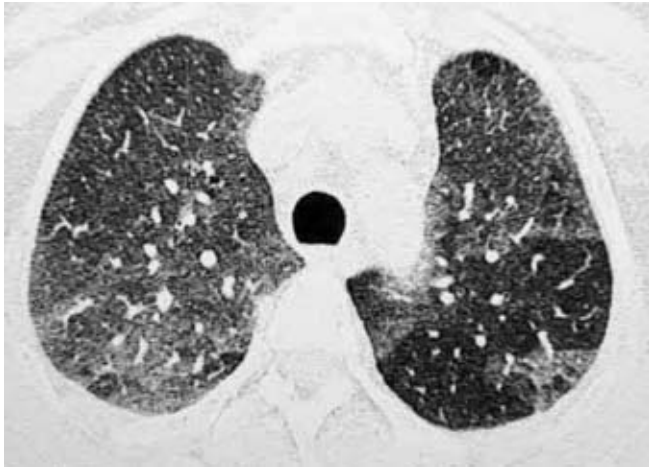


Figura 5. Opacidades nodulares mal definidas (nódulos del espacio aéreo) con una distribución broncocéntrica y difusa.

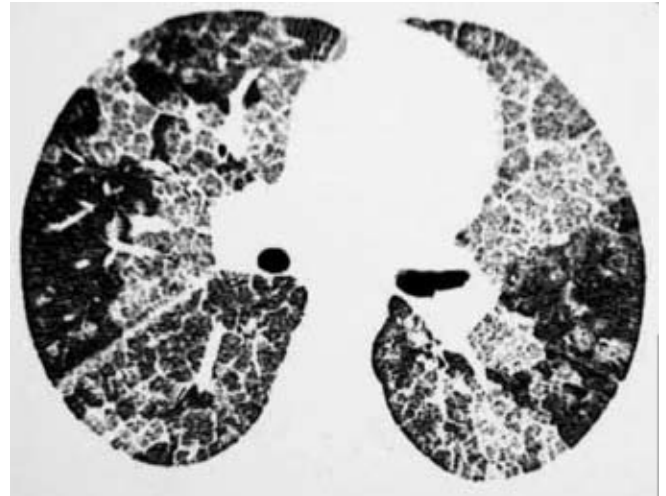


Figura 7. Los márgenes de áreas afectadas con áreas respetadas nos dan una distribución denominada geométrica, ya que semeja continentes que están rodeados por océanos.



Figura 6. Opacidad en vidrio despulido difuso en donde hallamos la sobreposición del engrosamiento septal intra e interlobulillar, a esta imagen se le conoce como "patrón en pavimentación".

Cuadro 4. Hallazgos tomográficos en la proteinosis alveolar pulmonar (PAP).

Opacidad en vidrio despulido bilateral
Engrosamiento de los septos en áreas anormales
Sobreposición de los dos primeros (pavimentación)
Consolidación del espacio aéreo
Distribución geográfica o en parches

La combinación de imágenes nos da el patrón característico de esta entidad conocido como "pavimentación" con una distribución en parches o geométrica, lo cual nos orienta al diagnóstico de la PAP. (Tomado de Webb et al.¹⁵)

(CVF), volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF₁), capacidad pulmonar total (CPT), y volumen residual (VR); el intercambio gaseoso se encuentra muy afectado, la hipoxemia presente estará causada por el incremento en el gradiente alveoloarterial de oxígeno, hallazgo casi universal en el paciente sintomático, así el análisis en los gases arteriales junto con la medición en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) son las herramientas con más información en las pruebas de función pulmonar; todas estas anomalías funcionales son al menos en forma parcial reversibles posterior a un tratamiento efectivo,⁴ como el lavado pulmonar total, o bien durante las remisiones naturales de la enfermedad (Cuadro 5).

Diagnóstico

Frecuentemente se requiere examinación del tejido pulmonar afectado, por lo que la biopsia pulmonar es casi siempre necesaria para el diagnóstico de esta entidad; en general se obtiene a través de biopsia pulmonar a cielo abierto por una mini toracotomía o toracoscopia. Sin embargo, desde la introducción de la TCAR, donde el patrón tomográfico es muy orientador en esta patología,^{16,17} se puede realizar biopsia transbronquial guiada por imagen con una alta efectividad, por lo que la broncoscopia toma aún mayor relevancia como procedimiento diagnóstico,¹⁸ es bien conocido que al momento de realizar el lavado broncoalveolar (LBA) en muchos casos se obtiene un líquido donde el aspecto macroscópico es muy orientador por sus características opacas de aspecto "lechoso", que al momento del examen microscópico pre-

senta una tinción granular eosinofílica difusa con muy pocos macrófagos y que tiñe positivamente con el ácido periódico de Schiff (PAS) (Figura 8).

Morfología

La PAP es una rara enfermedad pulmonar difusa que muestra un patrón de llenado del espacio aéreo, que se caracteriza por la acumulación intraalveolar de material eosinofílico rico en lípidos, el examen morfológico a microscopia de luz del parénquima pulmonar, muestra que los espacios alveolares están llenos con un material eosinofílico granular que tiñe PAS positivo, con frecuencia

Cuadro 5. Comportamiento al seguimiento en siete casos con PAP, en CVF y saturación de oxígeno inicial y postlavado pulmonar.

No. paciente	Seguimiento	CVF inicial	CVF final	Sat. R inicial	Sat. R final
1 RJL	10 años	70%	103%	77%	92%
2 VGF	3 años	52%	91%	71%	85%
3 CGA	3 años	41%	72%	66%	91%
4 NRG	3 años	62%	84%	69%	88%
5 VGM	5 años	59%	73%	72%	90%
6 FPR	4 años	55%	80%	71%	82%
7 MCR	1 año	60%	82%	75%	94%

Se muestran los datos iniciales y a la última visita de seguimiento en siete pacientes con PAP, que son controlados regularmente en el INER en los últimos 10 años (1996-2006), aquí vemos cómo la CVF y la saturación inicial tiende a mejorar o normalizar posterior al manejo

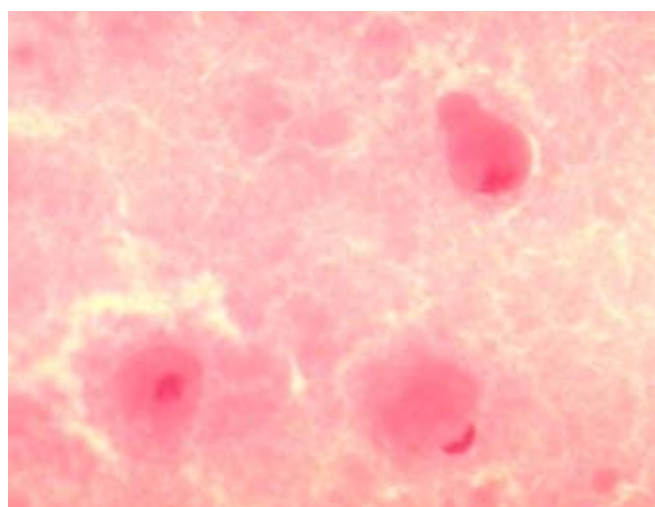


Figura 8. Aspecto microscópico del líquido de lavado broncoalveolar, con material granular eosinofílico con la presencia de muy pocos macrófagos.

con un alo de retracción que separa la pared alveolar ligeramente del exudado, en donde además podemos observar embebido en este denso material granular cristales de colesterol¹⁹ (Figura 9), donde los macrófagos alveolares son de aspecto espumoso por contener en su citoplasma múltiples vacuolas de lípidos (Figura 10). En la descripción clásica de la PAP no hay evidencia de afectación intersticial con cambios a este nivel ni fibrosis; sin embargo, de acuerdo a la cronicidad de la enfermedad, estas alteraciones pueden desarrollarse durante el curso de la enfermedad.¹⁹

Tratamiento

La remoción del material en exceso del surfactante alveolar con repetidos lavados con solución salina en los segmentos pulmonares fue inicialmente descrita en los 60; en la actualidad los lavados pulmonares utilizan anestesia general y ventilación única con tubo endotraqueal de doble lumen como la terapia estándar en las últimas décadas para los pacientes sintomáticos, este procedimiento es bien tolerado en forma usual, mostrando una mejoría clínica, fisiológica y radiológica en más del 84% de los casos después de la primera intervención terapéutica, con un periodo libre de síntomas variable, pero que en promedio es de unos 15 meses antes de la recurrencia sintomática de la PAP, por lo que es necesario volver a repetir los lavados pulmonares terapéuticos con cierta regularidad en estos periodos de recaída. La técnica y los aspectos de seguridad del lavado pulmonar total está bien descrito,²⁰ utilizándose varios litros de solución salina que en ocasiones son requeridos hasta un total de 20 a 40 litros. Debido a que el índice de depuración del líquido residual del lavado en el espacio alveolar es rápido,²¹ en algunos pacientes es conveniente el lavado pulmonar bilateral secuencial durante la misma sesión anestésica; en forma más reciente las técnicas alternativas del lavado pulmonar dirigido por broncoscopia han reportado variaciones en la cantidad del volumen de líquido a utilizar.^{21,22}

Pronóstico

En cualquier caso de PAP el curso clínico puede ser de tres formas:

- 1) Estabilidad pero con síntomas persistentes
- 2) Mejoría espontánea o después de la terapia
- 3) Deterioro progresivo

En donde las muertes relacionadas directamente a la PAP son debidas a la presencia de insuficiencia respiratoria (72%) o un proceso infeccioso relacionado no controla-

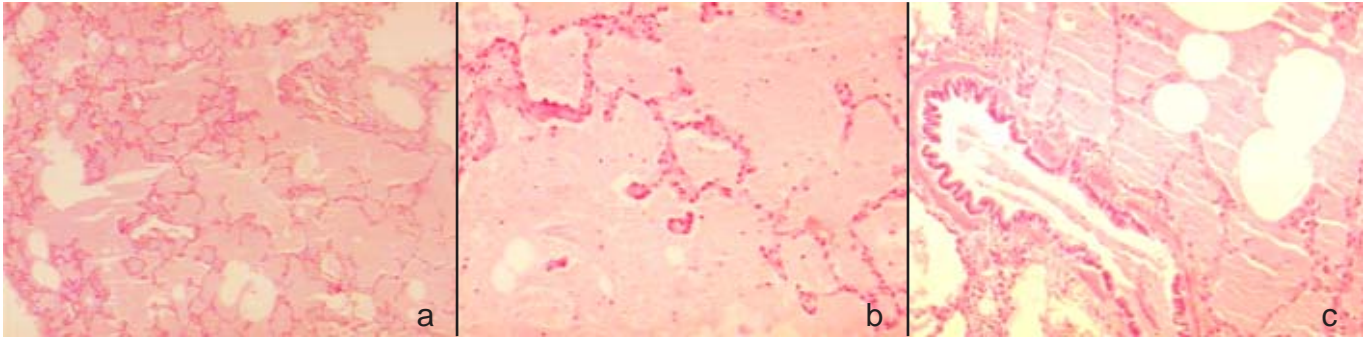


Figura 9. a) Imagen panorámica en donde se muestra el material proteináceo de aspecto eosinofílico granular que ocupa los espacios alveolares en forma difusa que representa el dato histológico característico de esta entidad; en algunas zonas apreciamos un alo de retracción que separa a este material de las paredes alveolares, b) podemos observar que el intersticio se encuentra indemne sin distorsión de la arquitectura pulmonar, c) obsérvese cómo este material incluso llega a llenar las vías aéreas periféricas. Es importante hacer notar cómo embebido en este material de aspecto eosinofílico apreciamos múltiples imágenes redondas o en aguja, las cuales están vacías y muestran márgenes bien definidos que representan cristales de colesterol.

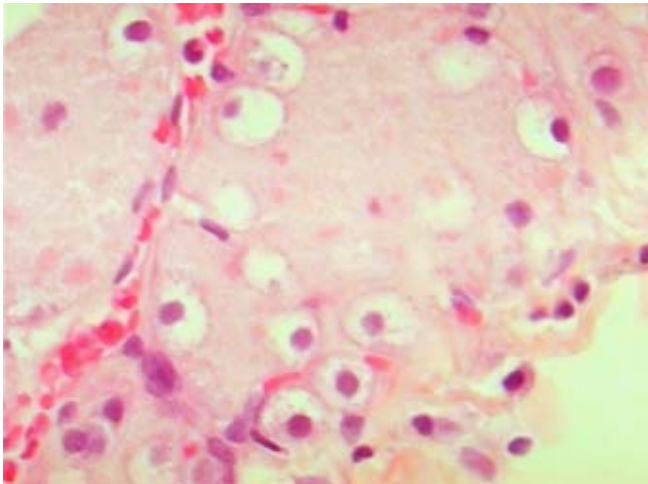


Figura 10. En este material proteináceo encontramos la presencia de múltiples macrófagos espumosos cuyo citoplasma se ve de aspecto granular.

do (18%), donde la mayoría de estos eventos ocurren en el primer año del diagnóstico, siendo de suma importancia el hacer notar que el promedio de supervivencia de los pacientes adultos es alrededor del 80% a 5 años;⁶ sin embargo en la última década ésta ha sido de cerca del 100%.^{4,6}

Infecciones y PAP

Un rasgo importante de la enfermedad es la susceptibilidad que presenta para infecciones pulmonares, incluyendo a gérmenes oportunistas,³ siendo así los procesos infecciosos las principales complicaciones que se presentan, pero que en general son poco comunes; por otro lado hay que recordar que la PAP puede ser secundaria,

se presenta posterior a un proceso infeccioso y no ser la infección una consecuencia de la misma PAP, como se ha reportado en casos de neumonía por *P. jiroveci* en los pacientes con VIH,⁸ incluso hay reportes aislados donde otros gérmenes son causa y no efecto de la PAP como *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, ante la evidencia de infección en un paciente con PAP patógenos como *Nocardia asteroides*, y algunos hongos como *aspergillus* y *criptococo*, siguen siendo los agentes infecciosos que se aíslan con más frecuencia en estos pacientes, así mismo, cada vez se observan más infecciones por micobacterias, sobre todo *complejo avium intracellulare* (MAC).

Factor estimulante de las colonias granulocito-macrófago

El factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) purificado a finales de los 70²³ tiene una potente capacidad para estimular la proliferación y diferenciación de neutrófilos y monocitos/macrófagos de las células hematopoyéticas; para su acción requiere tener una gran afinidad y especificidad por su receptor;²⁴ para los 90 el análisis de animales con deficiencia de este factor (GM-CSF) desarrollaban a las pocas semanas de su nacimiento patología pulmonar semejante a la PAP por acumulación del surfactante y estaba asociada a un incremento en la frecuencia de infecciones pulmonares,^{6,25} con un tamaño anormal en los macrófagos alveolares, los cuales muestran un acúmulo de proteínas del surfactante y lípidos; lo que sugiere que el GM-CSF en el pulmón probablemente sea crítico para la homeostasis normal del surfactante en los seres humanos de acuerdo a las observaciones en donde:

- 1) Los ratones con ausencia del GM-CSF muestran a nivel pulmonar una patología semejante a la PAP humana

- 2) Los macrófagos alveolares en murinos y la PAP humana comparten diversas anormalidades morfológicas y funcionales
- 3) El líquido del LBA y suero de los pacientes con PAP idiopática contienen una alta concentración de auto-anticuerpos neutralizantes contra el GM-CSF
- 4) La presencia de auto-anticuerpos para el GM-CSF son altamente específicos para la PAP idiopática, la presencia de auto-anticuerpos neutralizantes podría tener un efecto importante sobre los niveles de la bioactividad de GM-CSF en el pulmón.

El factor estimulante de las colonias granulocito-macrófago como terapia para la proteinosis alveolar pulmonar

De acuerdo al probable papel patogénico entre los anticuerpos neutralizantes del GM-CSF y la presencia de PAP, se ha sugerido como posible terapia su uso; en un estudio inicial se utilizaron 5 µg/kg/día de GM-CSF subcutánea con una dosis escalonada durante 39 semanas, siendo la respuesta lenta y mostrando una mejoría en el gradiente (A-a) O₂ evidente entre la cuarta y sexta semana de manejo, con una mejoría máxima entre la sexta y décima semana; la presencia de GM-CSF probablemente neutraliza a los anticuerpos, resultando en una dosis baja biológica efectiva, dado que todos los pacientes en tratamiento tenían detección de anticuerpos contra el GM-CSF no es evidente porqué las respuestas terapéuticas fueron variables. Aunque los datos disponibles son limitados, los títulos de anticuerpo que reflejan la capacidad neutralizante del GM-CSF puede ser más bajo en los sujetos respondedores; sin embargo, la mejoría en oxigenación se logra en forma más rápida después del lavado pulmonar total que con GM-CSF; pero la disponibilidad del recurso, las condiciones de co-morbilidad, y la severidad de los síntomas también influyen en las consideraciones del tratamiento.²⁶

CONCLUSIONES

La PAP es una entidad pulmonar crónica con una historia natural variable, donde las anormalidades histopatológicas a nivel pulmonar son el resultado final de diferentes etiologías, en los casos de PAP primaria se sugiere que las alteraciones en el GM-CSF tiene una fuerte relación con la enfermedad, por el papel que éste juega en la homeostasis y depuración del surfactante de los espacios aéreos, la presencia de autoanticuerpos séricos contra el GM-CSF podrían servir como una herramienta diagnóstica no invasiva en esta entidad, y la manipulación terapéutica con este factor ser una alternativa en el manejo.¹³

REFERENCIAS

1. Schwarz MI, King TE. Miscellaneous interstitial lung diseases: in *Interstitial Lung Diseases*. 3rd edition. BC Decker, Hamilton: 1998: 725-728.
2. Persson A. Pulmonary alveolar proteinosis. In: *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 3rd edition, McGraw-Hill, New York. Vol 1: 1998: 1225-1230.
3. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis, mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39.
4. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis, progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235.
5. Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, Soliman A, Bishara H, Zelligson E, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1998; 1: 75-78.
6. Presneill J, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 593-613.
7. Buechner H, Ansari A. Acute silicoproteinosis: a new pathologic variant of acute silicosis in sandblasters, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest* 1969; 55: 274-278.
8. Ruben F, Talamo T. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 80: 1187-1190.
9. Doyle A, Balcerzak S, Wells C, Crittenden J. Pulmonary alveolar proteinosis with hematologic disorders. *Arch Intern Med* 1963; 112: 940-946.
10. Dirksen U, Hattenhorst U, Schneider P, et al. Defective expression of granulocyte macrophage colony stimulating factor/interleukin – 3/interleukin – 5 receptor common beta chain in children with acute myeloid leukemia associated with respiratory failure. *Blood* 1998; 92: 1097-1103.
11. 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: 2211-2217.
12. Nogee L, deMello D, Dehner L, Colten H. Deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406-410.
13. Mazzone P, Thomassen M, Kavuru M. Pulmonary alveolar proteinosis: Recent advances. *Sem Respir Crit Care Med* 2002; 23: 115-126.
14. Lee K, Levin D, Webb R, Chen D, Storto M, Golden J. Pulmonary alveolar proteinosis: High resolution CT, Chest radiography, and functional correlations. *Chest* 1997; 111: 989-995.
15. Webb R, Muller N, Naidich D. Diseases Characterized primarily by parenchymal opacification. High resolution CT of the lung. 3rd edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia: 2001: 390-393.
16. Johkoh T, Itoh H, Muller N, Ichikado K, Nakamura H, Ikesoe J, et al. Crazy-paving appearance at thin section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999; 211: 155-160.

17. Rossi S, Erasmus J, Vopacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams H. Crazy paving pattern at thin section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 2003; 23: 1509-1519.
18. Wang B, Stern E, Schmidt R, Pierson D. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and an update. *Chest* 1997; 111: 460-466.
19. Travis W, Rosado M, Colby T. Diffuse parenchymal lung diseases in: Non neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Atlas of non tumor pathology. Published by the American registry of pathology and the armed forces institute of pathology; 2002; 2: 169-176.
20. Shah P, Hansell D, Lawson P, Reid K, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67-77.
21. Chesnutt M, Nuckton T, Golden J, Folkesson H, Matthay M. Rapid alveolar epithelial fluid clearance following lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2001; 120: 271-274.
22. Cheng S, Chang H, Lau H, Lee L, Yang P. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002; 122: 1480-1485.
23. Burgess A, Camakaris J, Metcalf D. Purification and properties of colony-stimulating factor from mouse lung-conditioned medium. *J Biol Chem* 1977; 252: 1998-2003.
24. Evans C, Ariffin S, Pierce A, Whetton A. Identification of primary structural features that define the differential actions of IL-3 and GM-SCF receptors. *Blood* 2002; 100: 3164-3174.
25. Stanley E, Lieschke G, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall J, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathologic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5592-5596.
26. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524-531.

