



CASO CLÍNICO

Blanco y en botella, no siempre es leche

A white bottle, it is not always milk

Autores: *Martín de la Sierra Ruiz de Pascual, I.¹, García Guerra, JA.², Gómez Martín, AM.³, Maestre Martínez, M.⁴, Cantillo Berni AJ.⁴, Bellido Maldonado, A.²*

¹ Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Alcázar II (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

² Servicio de Neumología. Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

³ Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

⁴ Servicio de Medicina Interna. Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

Resumen:

La proteinosis alveolar es una enfermedad rara que se produce por acúmulo anormal de lipoproteínas derivadas del surfactante pulmonar al interior de los alveolos por un fallo de depuración de este material por los macrófagos alveolares, siendo la causa más frecuente de esta disfunción la acción bloqueadora producida por anticuerpos antifactor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) lo que puede llegar a producir alteraciones en el intercambio gaseoso.

A continuación, presentamos el caso clínico de una mujer de 49 años que tras acudir al Servicio de Urgencias Hospitalarias por cuadro de malestar general, clínica catarral y disnea de mínimos esfuerzos, ingresa en Neumología con test de antígeno positivo para Gripe B y con una radiografía de tórax con infiltrados bilaterales algodinosos e intersticiales difusos afectando sobre todo a campos medios e inferiores, que ya aparecían en radiografías previas aunque actualmente mucho más pronunciados, conduce todo ello a solicitar nuevas pruebas complementarias para llegar al diagnóstico definitivo y poder realizar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: *Proteinosis Alveolar Pulmonar, Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, Molgramostin, Enfermedades Pulmonares Intersticiales.*

Resume:

Alveolar proteinosis is a rare disease that occurs due to the abnormal accumulation of lipoproteins derived from pulmonary surfactant inside the alveoli due to a failure of the clearance of this material by the alveolar macrophages, the most frequent cause of this dysfunction being the blocking action produced by antibodies against granulocyte and macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), which can lead to alterations in gas exchange.

Next, we present the clinical case of a 49-year-old woman who, after going to the Hospital Emergency Service for general malaise, clinical catarrh and dyspnea on minimal exertion, was admitted to Pulmonology with a positive antigen test for Influenza B and with a chest x-ray with bilateral cottony and diffuse interstitial infiltrates affecting mostly the middle and lower fields, which already appeared in previous x-rays but currently much more pronounced, all of this leads to request new complementary tests to arrive at the definitive diagnosis and be able to perform the appropriate treatment.

Keywords: *Pulmonary Alveolar Proteinosis, Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor, Molgramostin, Interstitial Lung Diseases.*

Introducción:

La proteinosis alveolar es una enfermedad considerada como “rara” debido a su baja incidencia y prevalencia entre la población. Se clasifica dentro de las Enfermedades Intersticiales primarias o de causa no muy bien conocida y es producida por el acúmulo anormal de lipoproteínas en los alveolos, derivados del surfactante. Entre las posibles causas de esta disfunción encontramos la acción bloqueadora producida por anticuerpos antifactor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la exposición a altas concentraciones de polvos inorgánicos (sílice, aluminio), por toxicidad farmacológica y finalmente también la podemos encontrar congénita transmitida de forma autosómica recesiva por mutación en gen SFTPB, SFTPC ó ABCA3 entre otros. A

continuación, se expone un caso clínico y el proceso diagnóstico de proteinosis alveolar.

Observación clínica:

Mujer de 49 años con reacción alérgica medicamentosa al contraste yodado, fumadora de 3-4 cigarrillos al día, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, obesidad grado 2 y asmática desde la infancia. En tratamiento con semaglutida 7 mg 1 comprimido cada 24 horas, atorvastatina 20 mg 1 comprimido cada 24 horas, metformina 850 mg medio comprimido en desayuno y cena y 1 comprimido en almuerzo, omeprazol 40 mg 1 comprimido cada 24 horas, ebastina 20 mg si precisa, bromuro de ipatropio y salbutamol ocasional.

Acude al Servicio de Urgencias Hospitalarias por presentar cuadro de malestar general, astenia, artromialgias, tos seca, fiebre termometrada y disnea de mínimos esfuerzos, sin otra clínica asociada. En la exploración física presenta saturación basal de 91 %, taquipnea a 24 rpm en reposo, afebril y hemodinámicamente estable. Se encuentra con aceptable estado general, consciente y orientada, bien hidratada y perfundida, normocoloreada, con auscultación cardíaca rítmica sin soplos ni extratonos ni roces, auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado, abdomen anodino, sin edema en miembros inferiores, sin signos de trombosis venosa profunda y presencia de pulsos periféricos regulares. Se solicitan pruebas complementarias entre las que se incluyen radiografía de tórax sin cardiomegalia, sin pinzamiento de senos costofrénicos y con infiltrados bilaterales algodonosos e intersticiales difusos afectando sobretodo a campos medios e inferiores. Llamativamente estos infiltrados ya se encuentran presentes en radiografía realizada en 2021 tras otra visita a urgencias manteniendo misma distribución, aunque en aquel momento dichos infiltrados eran menos extensos. En la analítica sanguínea destaca PCR de 6.5 mg/dL [0 – 0.5] y una leve hiperlactacidemia de 2.8 mmol/L [0.5 – 2.2], con resto de analítica normal. A nivel microbiológico, test antígeno positivo para Gripe B. Por todo ello, es diagnosticada de bronconeumonía bilateral en paciente con gripe B positivo y se ingresa a la paciente a cargo de neumología.

En planta la paciente permanece estable con saturaciones del 96 % con cánulas nasales a 2 lpm y bajo tratamiento antibiótico empírico con levofloxacino, antiviral con oseltamivir, broncodilatadores iniciados desde Urgencias, experimentando mejoría parcial manteniendo misma saturación basal y misma alteración radiológica que al ingreso se solicita tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución con afectación parenquimatosa que muestra un patrón en empedrado con zonas de vidrio deslustrado y engrosamiento de septos que sugiere enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) planteando como diagnóstico diferencial proteinosis alveolar como primera posibilidad sin poder descartar otras causas, sin adenopatías, ni otras alteraciones.

Se realiza fibrobroncoscopia en la que destaca leve edematización de ambos árboles bronquiales, ausencia de secreciones endobronquiales con permeabilidad hasta subsegmentarios; sin alteraciones a nivel de las cuerdas vocales, tráquea y carina. Se completa prueba con lavado broncoalveolar (BAL), obteniendo un material blanquecino lechoso del segmento 6 y otro marrónáceo procedente del lóbulo medio. Se analiza a nivel histológico con anatomía patológica con citología con material PAS+ y cuadro compatible con proteinosis alveolar, siendo negativo para malignidad.

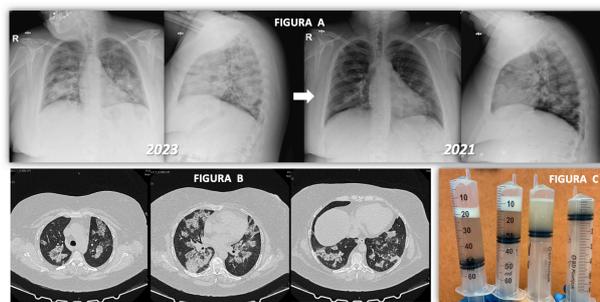


FIGURA A: Radiografía de tórax de 2023 con infiltrados algodonosos difusos bilaterales y comparación con radiografía previa de 2021 con mismos infiltrados de menor extensión. FIGURA B: TC de Tórax con patrón empedrado y vidrio deslustrado sugerente de *proteinosis alveolar*. FIGURA C: Material obtenido del LBA.

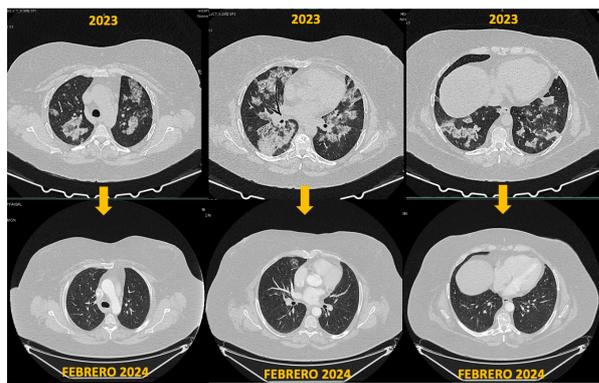
Se realizan espirometría que refleja una alteración ventilatoria restrictiva moderada, con disminución leve de la DLCO del 72 %. En el test de la marcha se objetiva hipoxemia moderada en reposo, siendo grave al esfuerzo y disnea grave en la escala BORG al finalizar el test.

Se amplía estudio solicitando autoanticuerpos anti GM-CSF enviando la muestra a A Coruña, centro donde se realiza esta determinación, obteniendo resultados positivos a título moderado-alto 26 [Valor de referencia <5]. Se consulta y se remite para valoración a centro con experiencia para la realización de lavado broncoalveolar del pulmón completo, desestimándose a la paciente por elevado riesgo salvo en caso de necesidad vital, recomendando el inicio de la terapia con factor de crecimiento de colonias (Molgramostin).

La paciente mejora sintomática y analíticamente. Al alta se establece el diagnóstico de proteinosis alveolar e infección respiratoria por gripe B. Se prescribe oxigenoterapia portátil para el esfuerzo ante hipoxemia grave en el test de la marcha, además de medicación para control del asma y medidas higiénico-dietéticas (perder peso, abstinencia tabáquica y control en consulta con radiografía de tórax). Ante la presencia de anticuerpos anti GM-CSF se solicita a Farmacia Hospitalaria Molgramostin y tras revisar bibliografía y series de casos se decide una posología nebulizada mediante dispositivo e-flow de 300 mcg cada 24h.

En revisión en consulta, la paciente presenta mejoría clínica, con disminución de la disnea, sin tos, ni expectoración con buena cumplimentación de oxigenoterapia portátil, con saturación del 99 % con GN a 2 lpm, con FC de 77 lpm y ACP rítmico, sin ruidos sobreañadidos. Igualmente, presenta mejoría radiológica de los infiltrados algodonosos bilaterales presentes al ingreso.

Se solicita control radiológico por TC a los 2 meses del inicio del tratamiento con mejoría de las condensaciones bilaterales, persistiendo sólo pequeñas áreas de vidrio deslustrado en hemitórax derecho de forma aislada. Como efecto adverso al fármaco, la paciente presenta artromialgias y febrícula de predominio vespertino, efectos adversos descritos con otros estimulantes de colonias de granulocitos y que la paciente ha controlado con antitérmicos y analgesia de primer escalón.



Evolución radiológica en tan sólo 2 meses tras tratamiento con factor de crecimiento de colonias de granulocitos.

Discusión:

La proteinosis alveolar es una enfermedad rara con una incidencia estimada de 0,2-0,4 casos por millón de personas/año y con una prevalencia de 3,7-6,2 personas/año, que se produce por acúmulo anormal de lipoproteínas (compuesto principalmente de fosfolípidos tensioactivos y apoproteínas) derivado del surfactante pulmonar al interior de los alveolos producida por una disminución de su aclaramiento por parte de los macrófagos alveolares, siendo la causa más frecuente de esta disfunción la acción bloqueadora producida por anticuerpos anti factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), lo que puede producir alteraciones en el intercambio gaseoso. Se caracteriza por una escasa o nula inflamación pulmonar, conservándose la arquitectura pulmonar subyacente, presentando tres posibles causas: primaria o adquirida que se produce por incapacidad de los macrófagos de eliminar los componentes tensioactivos del surfactante siendo un proceso autoinmune en que se produce un anticuerpo IgG dirigido contra el factor estimulante de colonias de los granulocitos y macrófagos (GM-CSF), necesario para que los macrófagos alveolares procesen los fosfolípidos del surfactante; la secundaria por acumulación del material en relación a diversas situaciones como inhalación a polvos inorgánicos, aluminio, sílice y también en raros casos por toxicidad farmacológica; y finalmente la congénita transmitida de forma autosómica recesiva por mutación en gen SFTPB, SFTPC ó ABCA3 entre otros.

Suele cursar con disnea progresiva, tos seca, pérdida ponderal y febrícula, junto con crepitantes teleinspiratorios a la auscultación pulmonar. En radiografía de tórax se puede observar patrón de consolidación alveolar bilateral y perihilar que recuerda al edema pulmonar y la tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR) muestra infiltrados en vidrio esmerilado con engrosamiento septal intra e interlobulillar. El diagnóstico se basa en la clínica junto con en el lavado broncoalveolar (BAL) que presenta aspecto lechoso conteniendo macrófagos cargados de lípidos y material extracelular eosinófilo PAS positivo. La presencia de anticuerpos anti GM-CSF en sangre o BAL es diagnóstico en la forma adquirida, aunque en ocasiones se requiere de biopsia. El tratamiento clásico es el lavado pulmonar total (LPT) para eliminar el contenido alveolar. Dado que es una enfermedad rara se han empleado con baja evidencia hasta ahora (por el bajo

número de casos) otras alternativas como son la administración de GM-CSF subcutáneo o inhalado, plasmaferesis y rituximab, siendo el pronóstico muy variable.

En el caso clínico presentado previamente el diagnóstico se estableció debido a los hallazgos de TC y la ausencia de mejoría radiológica a pesar de la mejoría clínica. El diagnóstico definitivo se alcanza tras la confirmación de material PAS+ en el líquido extraído en el lavado broncoalveolar, el cual presentaba unas características macroscópicas blanquecinas. Aunque es una enfermedad rara, tratamos de buscar la causa etiológica de la misma por lo que remitimos muestra para análisis a centro de A Coruña donde se confirmó la presencia de anticuerpos anti GM-CSF. En primer lugar, nos planteamos tratamiento con lavado broncoalveolar completo en centro con experiencia en el mismo, pero tras ser valorada la paciente y el riesgo que la técnica implica se nos aconsejó valorar tratamiento con Molgramostin, dada la etiología de la proteinosis de nuestra paciente.

Tras una extensa revisión bibliografía de los casos publicados hasta ahora con dicha terapia, se decide tratamiento nebulizado mediante dispositivo e-flow. La evolución clínica de la paciente tras inicio del tratamiento ha sido excelente con marcada mejoría respiratoria ya a las 2 semanas de inicio del tratamiento y una enorme mejoría radiológica en el TC torácico. Nuestra paciente presentó efectos adversos leves, también descritos con otros estimulantes de colonias de granulocitos, como la febrícula y artromialgias que controló con analgesia de primer escalón, aunque cabe destacar que estos se han presentado a pesar de que el tratamiento ha sido nebulizado.

Actualmente la paciente sigue con el tratamiento con el objetivo de cumplir 24 semanas con el mismo tal y como se describe en series de casos (bibliografía). El buen resultado clínico que está experimentando nuestra paciente y las buenas experiencias en otros casos publicados nos hacen pensar en esta terapia como alternativa al lavado broncoalveolar completo. Aunque lo ideal sería poder realizar un ensayo clínico con el mismo, la baja incidencia de la enfermedad dificulta que esto pueda realizarse.

Bibliografía:

- Chan E, King T. Evidence-Based Clinical Decision Support System| UpToDate | Wolters Kluwer [Internet]. UpToDate; 27 de octubre de 2022 [consultado el 13 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/causes-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-alveolar-proteinosis-in-adults?search=proteinosis%20alveolar%20pulmonar&source=search_result&selectedTitle=1~50&usage_type=default&display_rank=1
- Rioseco S P. Proteinosis alveolar pulmonar. Rev Chil Enfermedades Respir. 2019;35(3):207-18.
- Rodríguez Portal JA. Tratamiento de la proteinosis alveolar primaria del adulto. Arch Bronconeumol. Julio de 2015;51(7):344-9.

4. Xaubet Mir A, Morell Brotad F, Ancochea Bermúdez J. Medicina Interna. Farreras y Rozman. 18ª ed. Vol. 1. Barcelona: Elsevier; 2016. Enfermedades difusas del pulmón; p. 691-709.
5. Safety Extension Trial of Inhaled Molgramostim in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis (IMPALA-X). NCT03482752. Clinicaltrial.gov. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03482752?term=molgramostim&cond=Alveolar+Proteinosis%2C+Pulmonary&draw=2&rank=2>
6. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, Morgan C, Jouneau S, Bendstrup E, Campo I, Papiris SA, Yamaguchi E, Cetinkaya E, Ilkovich MM, Kramer MR, Veltkamp M, Kreuter M, Baba T, Ganslandt C, Tarnow I, Waterer G, Jouhikainen T. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *New Engl J Med*. 22 de octubre de 2020;383(17):1635-44.
7. López Monzoni S, Fernández Francés J, Ampuero López A. Proteinosis alveolar. Remisión completa tras tratamiento con GM-CSF inhalado. *Open Respir Arch*. Abril de 2022;4(2):100165.
8. Gajewska ME, Sritharan SS, Santoni-Rugiu E, Bendstrup EM. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in an adolescent successfully treated with inhaled rhGM-CSF (molgramostim). *Respir Med Case Rep*. 2018;23:167-9.