

# Caso Clínico

Abril 2018

- **Dra. Carmen Rosa Cerron Vela (1)**
- **Dr. Fernando Gutiérrez (2)**

(1) Departamento de Radiología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Peru.

(2) Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University in St. Louis, Missouri, Estados Unidos.

DEPARTAMENTO DE

**Imágenes • ALAT**

[imagenes@alatorax.org](mailto:imagenes@alatorax.org)

**MIR** Mallinckrodt Institute  
of Radiology



# Caso Clínico

- **Paciente varón de 12 años de edad, con tos crónica durante 5 meses**

# Rx torax al ingreso

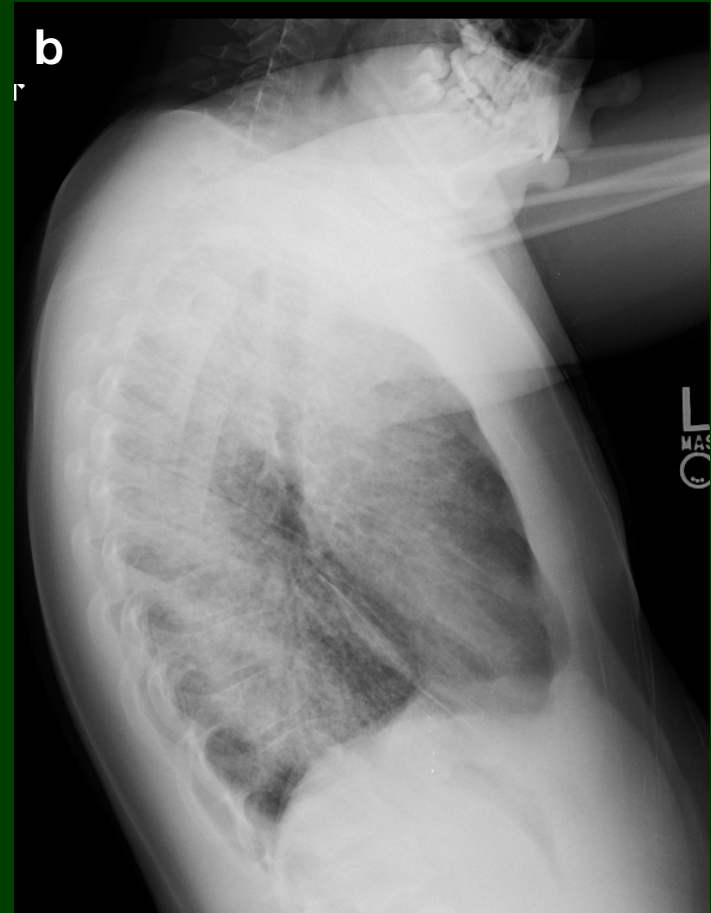
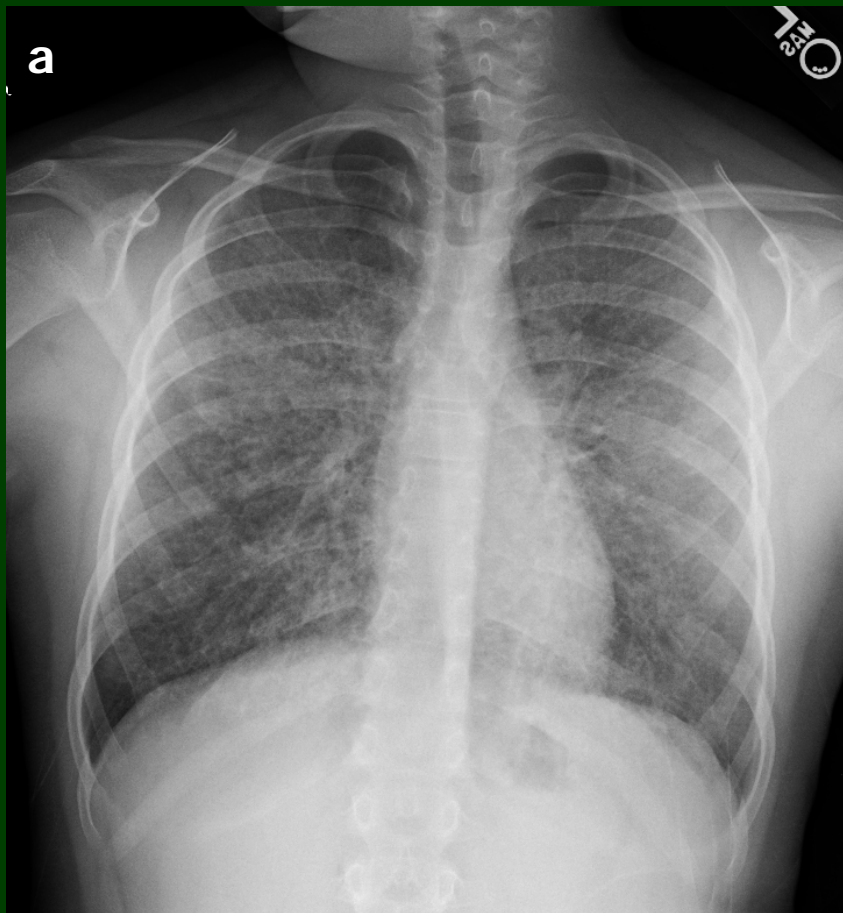


Figura 1. Radiografía inicial de tórax frontal (a) y perfil (b) Muestran patrón alveolo intersticial de distribución difuso blateral a predominio paramediastinal.

# CT torax al ingreso

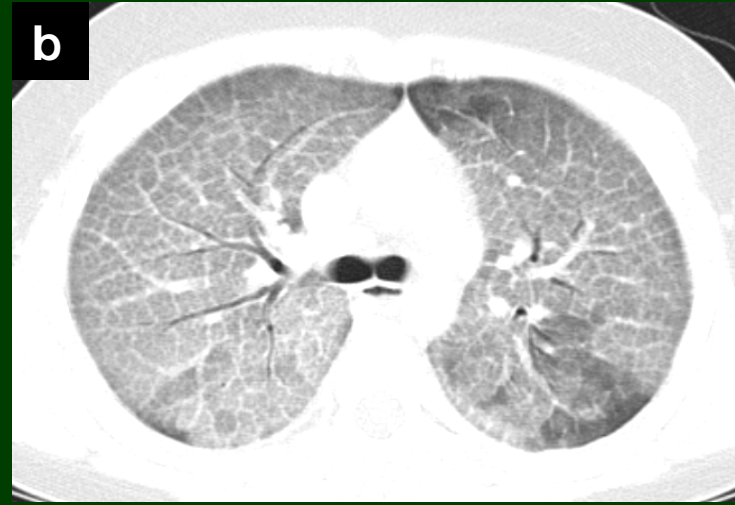


Figura 2. Tomografía computada de tórax con contraste en cortes axiales y ventana pulmonar (a, b, c y d) evidencian patron difuso en "crazy paving"

# Controles seriados de Rx de torax

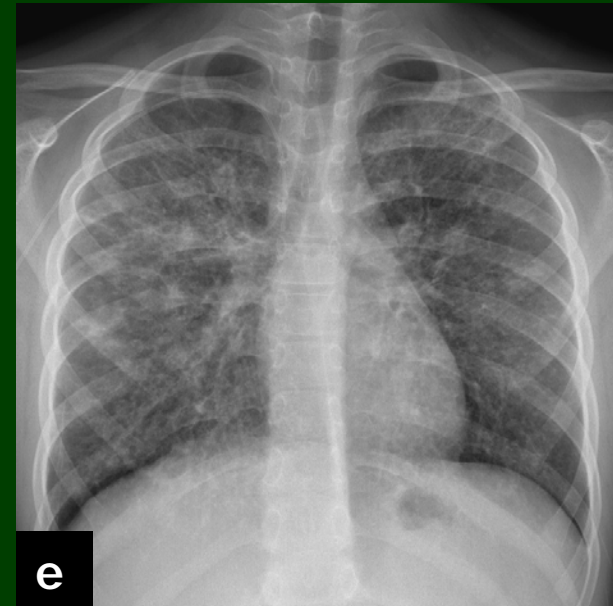
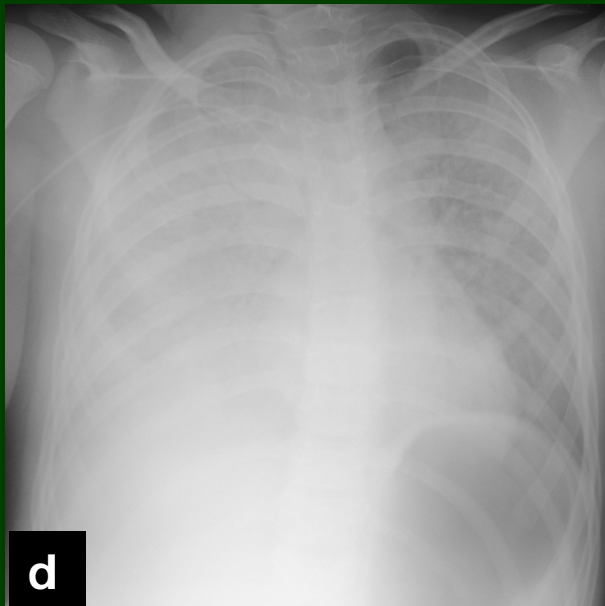
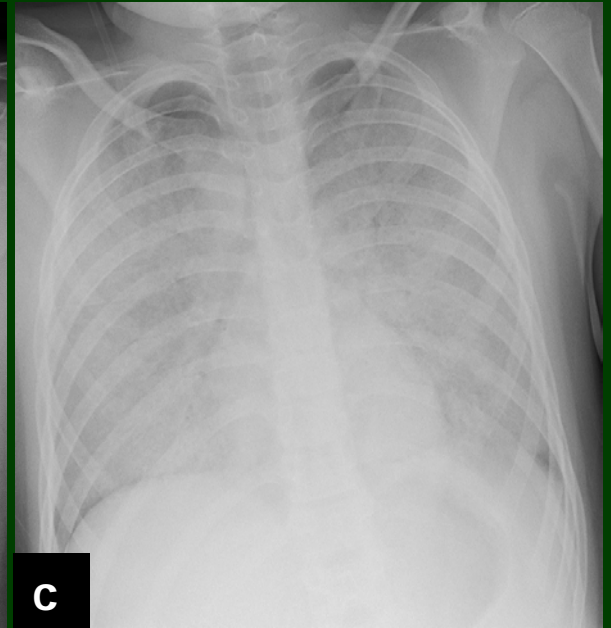
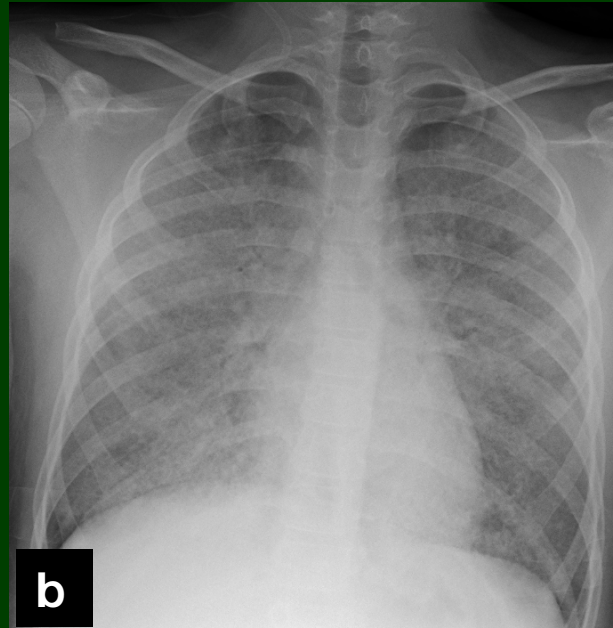
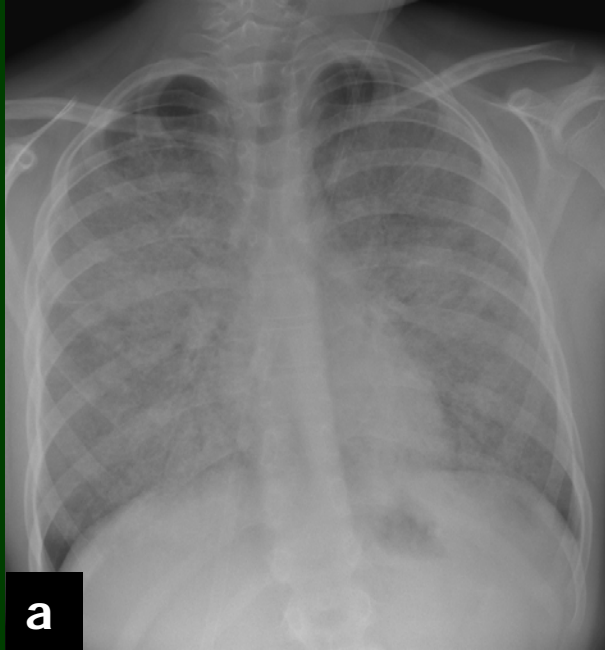


Figura 3. Radiografía de tórax frontal (a, b, c y d) Muestran incremento progresivo del patron alveolo intersticial en forma difusa a predominio derecho. El ultimo control (e) muestra mejoría, con discretas opacidades de distribución parcheada a predominio paramediastinal bilateral.

## Control posterior 2 años despues

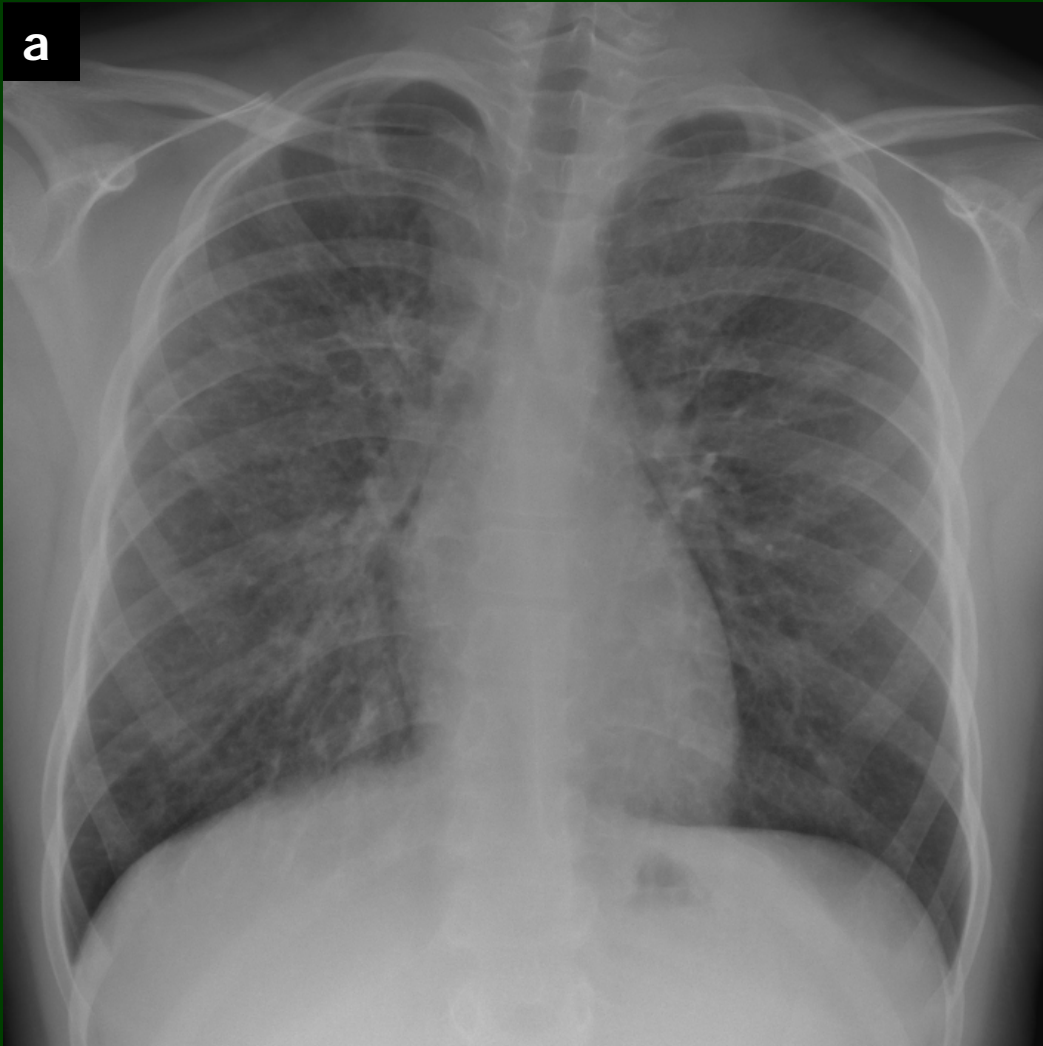


Figura 4. Radiografía de tórax frontal (a) muestra densidad pulmonar conservada sin evidencia de procesos consolidativos o derrame pleural

# Diagnósticos diferenciales

- Neumomía por *Pneumocystis jiroveci*
- Hemangiomatosis capilar pulmonar
- Proteinosis pulmonar alveolar
- Enfermedad pulmonar venooclusiva

# Diagnóstico:

- **Proteinosis pulmonar alveolar autoinmune**



# Descripción Breve de Entidad

- La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) se define por la acumulación de surfactante pulmonar en el espacio alveolar, lo cual, puede ser causado por alteración en la producción y/o eliminación del agente tensioactivo<sup>1, 2</sup>; dando como resultado un intercambio de gases deteriorado<sup>3</sup>.
- Los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar disnea progresiva, empeoramiento de los requerimientos de oxígeno y una mayor susceptibilidad a las infecciones. Presenta un curso clínico variable, que va desde la resolución espontánea hasta la muerte por infecciones o insuficiencia respiratoria progresiva<sup>3</sup>.
- La edad de manifestación juega un papel importante en el abordaje diagnóstico y diagnóstico diferencial<sup>1</sup>.

## La PAP se presenta en tres formas clínicas

- **Congénita o hereditaria** → causada por mutaciones en los genes (CSF2RA o CSF2RB) que codifican la proteína surfactante B o C o la cadena  $\beta$ c del receptor para el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)<sup>2, 4</sup>. Representa menos del 1% de los casos<sup>4</sup>.
  - Se describen también mutaciones en los genes que codifican proteínas tensioactivas implicadas en el metabolismo de los lípidos surfactantes: SFTPB, SFTPC, ABCA3, or Nkx2.1<sup>5</sup>.
- **Secundaria** → se desarrolla en asociación con afecciones que implican deterioro funcional o disminución de macrófagos alveolares. Representa el 8% al 9%<sup>4</sup>.
- **Adquirida** (o idiopática) → Denominada *autoinmune*, dirigida al GM-CSF<sup>4, 5</sup>; es la forma clínica más común de PAP y representa el 90% de los casos<sup>5</sup>.
  - Se desarrolla una disfunción de los macrófagos alveolares por la interrupción de la señalización de GM-CSF, secundario a un alto nivel de autoanticuerpos anti-GM-CSF en los pulmones<sup>5</sup>.

# Epidemiología

- La PAP autoinmune es dos veces más común en los hombres (2:1,4). Se presenta entre la tercera y la sexta década, y es poco frecuente en niños menores de 10 años. Entre los pacientes con autoanticuerpos negativos para GM-CSF PAP, se identificaron mutaciones genéticas de los genes alfa y beta del receptor GM-CSF (CSF2RA y CSF2RB, respectivamente)<sup>2, 5</sup>. No se conoce la predilección racial<sup>3</sup>.
- La mayoría de los casos pediátricos son PAP no autoinmunes. En la infancia, hay una distribución de edad bimodal; algunas condiciones se manifiestan en el período neonatal, mientras que otras durante la niñez o infancia<sup>2</sup>.

# Síntomas

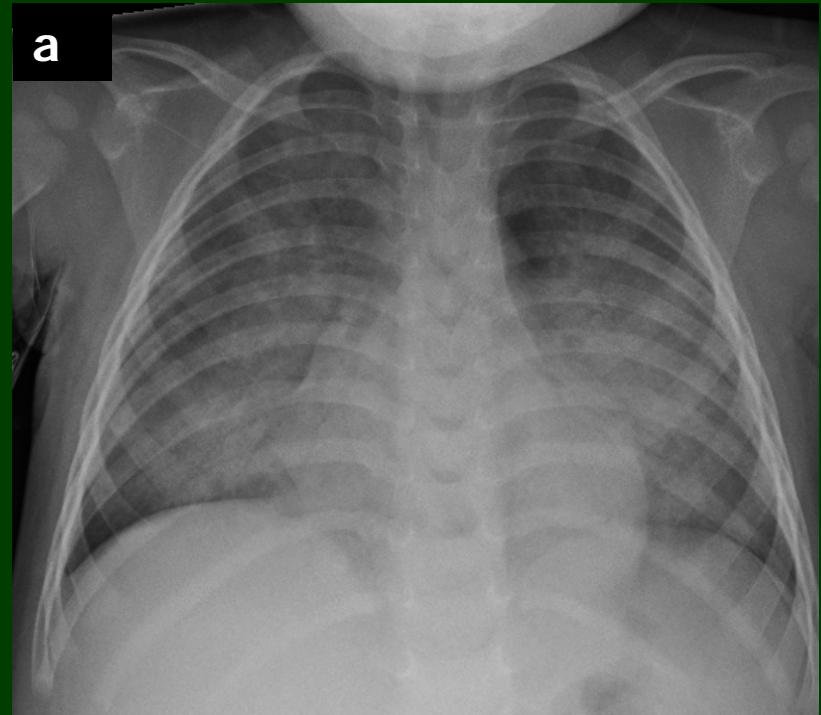
- Los síntomas comunes de PAP incluyen disnea de esfuerzo, tos, fatiga y pérdida de peso. La fiebre y la producción de esputo son menos comunes<sup>5</sup>.
- En la PAP hereditaria, se han informado síntomas similares. Aunque, los pacientes pueden presentar síndrome de dificultad respiratoria idiopática o hipertensión pulmonar idiopática en un neonato maduro<sup>1</sup>.
- Entre los niños, puede presentarse infecciones respiratorias antes del PAP. Se incluyen *Mycoplasma*, *Influenza* o *Virus sincitial respiratorio*<sup>5</sup>.
- En la PAP secundaria, los síntomas están relacionados con la condición subyacente. Los síntomas más comunes incluyen fiebre, disnea de esfuerzo y tos<sup>5</sup>.

# Diagnóstico

- El síndrome de PAP se diagnostica a base de una historia compatible, hallazgos radiológicos típicos, hallazgos citológicos en el lavado bronquioalveolar o biopsia pulmonar, y biomarcadores compatibles<sup>5</sup>.
- Si se sospecha que un paciente tiene PAP según la historia, los estudios de radiología y otros hallazgos, la prueba temprana de autoanticuerpos anti-GM-CSF es útil para hacer el diagnóstico de PAP autoinmune, la etiología más común, y puede minimizar el uso de métodos más invasivos<sup>4, 5</sup>.

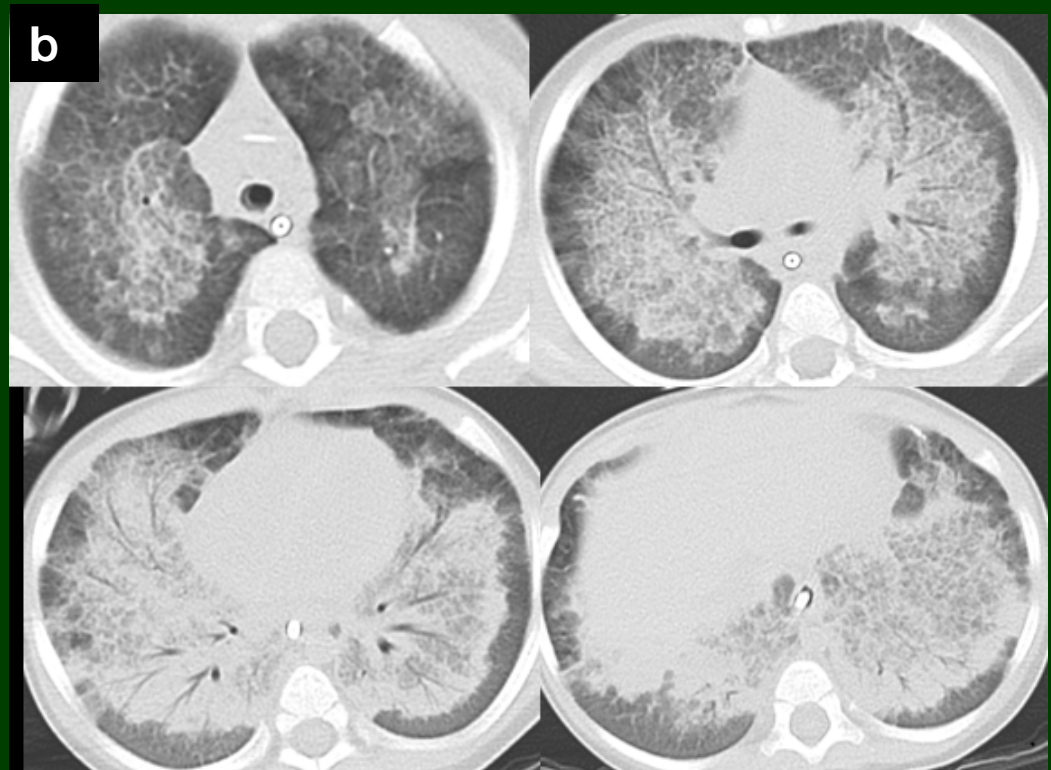
# Imágenes en otro paciente

- La distribución de infiltrados pulmonares en la PAP autoinmune y PAP hereditaria son simétricas y bilaterales a predominio del lóbulo medio e inferior (figura a)<sup>2, 5</sup>.
- Las regiones paramedistinales están más afectadas que las subpleurales. (patron en ala de mariposa)<sup>2</sup>
- En neonatos con SDR agudo, todas las etapas radiológicas, incluido un "pulmón blanco", pueden desarrollarse<sup>1, 5</sup>.



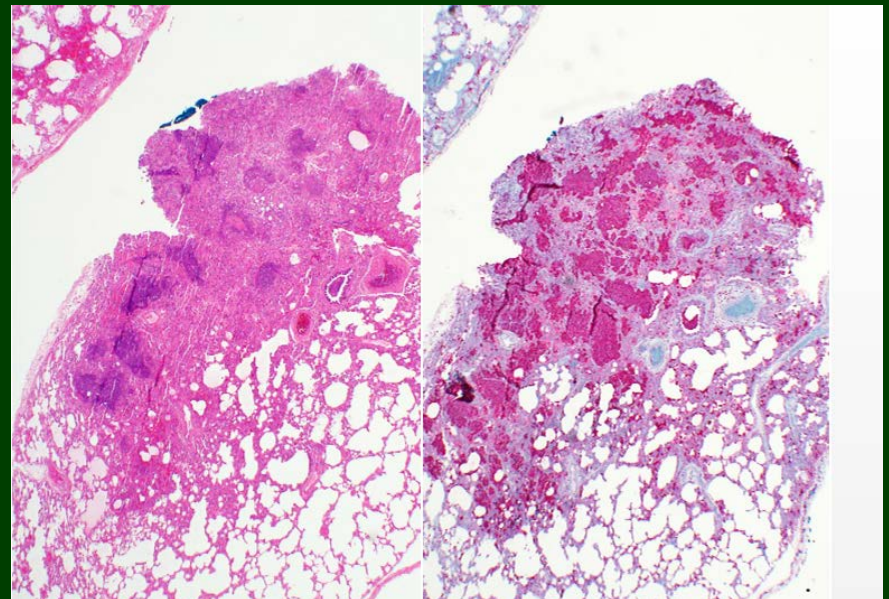
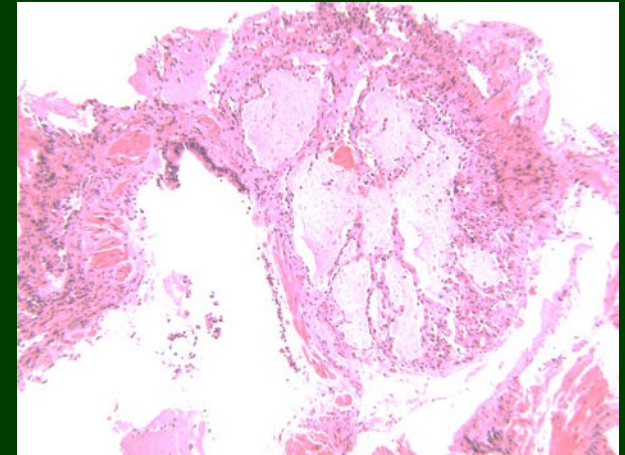
# Imágenes en otro paciente

- La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) muestra opacidades en vidrio esmerilado en PAP autoinmune, hereditaria y secundaria; como patrón geográfico a predominio de los lobulos inferiores en la PAP autoinmune, y un patrón difuso en la PAP secundaria.
- La PAP autoinmune muestra con frecuencia una apariencia de "crazy paving" (opacidades de vidrio deslustrado superpuestas al engrosamiento septal) y se respeta el area subpleural. (figura b). En la PAP secundaria es difuso<sup>5</sup>.



# Biopsia pulmonar

- Los alveolos preservan su arquitectura y se encuentran llenos de un material proteináceo mezclado con restos de neutrófilos.
- La pared arterial se encuentra engrosada y se evidencia hiperplasia reactiva del musculo liso bronquiolar.
- Hay edema pleural y linfaticos interlobulares.
- Adherencias y exudado necrótico e inflamatorio.





# Tratamiento

- El lavado pulmonar completo sigue siendo la base del tratamiento, aunque el GM-CSF se ha informado cada vez más como un tratamiento adyuvante en la PAP autoinmune.
- Otros tratamientos informados incluyen plasmaféresis, trasplante de médula ósea y Rituximab.

# Referencias

1. Griese M. Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Comprehensive Clinical Perspective. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20170610
2. Bruce C. Trapnell. Mechanisms of disease Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349:2527-39.
3. Anupam Kumar. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med* 2018: S2213-2600
4. Al-Haidary et al. A newly identified novel variant in the CSF2RA gene in a child with pulmonary alveolar proteinosis: a case report. *Journal of Medical Case Reports* (2017) 11:122
5. Suzuki & Trapnell Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med* 37 (2016) 431–440.