

Reporte de casos

Instituto de Hematología e Inmunología

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS. REPORTE DE 2 CASOS

Dr. Humberto Cabrera Rojas, Dr. Edgardo Espinosa Martínez, Dra. Alelí Plasencia Ternblón, Dr. Carlos Hernández Padrón, Dr. Rafael Losada Buchillón, Dr. José Mesa Cuervo y Lic. Berta B. Socarrás Ferrer

RESUMEN

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es un raro trastorno caracterizado por la acumulación de material proteináceo en los alvéolos pulmonares de los individuos afectados. En pacientes con enfermedades hematológicas se ha reportado una incidencia de PAP de 5,3 %, de los cuales el 10 % corresponde a trastornos en las líneas granulopoyéticas. Esta entidad se ha comunicado también en el curso de las leucemias mieloides crónicas (LMC). En este trabajo comunicamos 2 casos de pacientes hematológicos, el primero de una paciente femenina de 54 años con una LMC fallecida por un cuadro de insuficiencia respiratoria; el segundo una paciente de 49 años portadora de una aplasia medular posterior a tratamiento con cloranfenicol, que presentó síntomas de infecciones respiratorias a repetición hasta su ingreso final y fallecimiento. Ambas pacientes se diagnosticaron en el estudio necrópsico. Se realizó revisión de la literatura.

Descriptor DeCS: PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR/sangre; MEDULA OSEA/anomalía; LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA.

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad rara caracterizada por la acumulación progresiva de material PAS+ en los alvéolos pulmonares,¹ constituido por una proteína surfactante (SP-A, B, C y D)²⁻⁶ y fosfolípidos,^{7,8} con la presencia de cuerpos osmiófilos dentro de los macrófagos alveolares.⁹

La etiología de la PAP es aún desconocida y los factores hasta ahora invocados son motivo de grandes

controversias; se ha postulado que se debe a la producción excesiva de surfactante o de unas sustancias semejantes al surfactante por los neumocitos tipo II, quizá debido a algún evento inmunológico anormal con aumento de IgE y antígeno carcinoembrionario (CEA),^{10,11} así como trastornos en la actividad fagocítica de los macrófagos alveolares posiblemente afectada por el propio material previamente fagocitado.

La PAP se clasifica, de acuerdo con el momento de su aparición en *congénita*, *infantil* y *adulta*. Las formas *congénitas e infantil* tienen un curso severo^{12,13} y rápidamente progresivo, que conduce a la insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La forma *adulta* tiene un curso más indolente, que evoluciona por cuadros repetidos de procesos "infecciosos respiratorios". En esta forma aparecen frecuentemente infecciones por microorganismos poco frecuentes como nocardia, aspergillus,¹⁴ mucor, histoplasma, microbacterias^{15,16} y criptococos.

Otros autores clasifican la PAP en *primaria* y *secundaria*¹⁷ a la exposición a agentes químicos,¹⁸ polvos¹⁹ o asociados con otras enfermedades, en particular hematológicas.

Desde su descripción en 1958 hasta 1980 se habían comunicado 260 casos de PAP asociada con enfermedades hematológicas. Desde entonces, han aparecido en la literatura múltiples reportes de PAP en particular asociadas con leucemias mieloides agudas y crónicas, con ligero incremento en las leucemias mieloides crónicas,^{12,20-22} leucemias agudas linfoblásticas, mieloma múltiple²³ y algunos linfomas.²⁴ Algunos autores comunican una incidencia de 5,3 % de PAP en pacientes hematológicos y del 10 % en los pacientes con leucemia aguda no linfoblástica y leucemia mieloide crónica.²⁵ En la literatura revisada sólo se han comunicado 2 casos de anemia aplásica de Fanconi.²⁶

El objetivo de nuestro trabajo es presentar 2 casos de proteinosis alveolar pulmonar asociados con enfermedades malignas hematológicas: una leucemia mieloide crónica y una aplasia medular.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso No. 1: paciente de 43 años de edad, femenina, mestiza, con aplasia medular

secundaria a tratamiento con cloranfenicol diagnosticada a los 5 años de edad. Se trató con esteroides y anabólicos. Once años más tarde fue dada de alta en remisión hematológica. Siete meses antes de este ingreso se la confirmó el diagnóstico de aplasia medular grave sin alteraciones citogenéticas, para lo cual tenía tratamiento con esteroides. En estos 7 meses ingresó en 3 oportunidades por procesos respiratorios infecciosos de tipo neumónico, sin aislarse ningún germen patógeno. Recibió numerosas transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. En esta oportunidad ingresó por fiebre, astenia, anorexia y sangramiento vaginal. El hemograma mostró: hemoglobina 80 g/L, leucocitos $0,5 \times 10^9/L$, plaquetas $5 \times 10^9/L$. Se inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro por proceso infeccioso respiratorio con escasas lesiones inflamatorias bilaterales en los estudios radiológicos, acompañado de disnea y cianosis ocasional. El cuadro clínico respiratorio fue empeorando progresivamente con un aumento de los estertores húmedos y de la disnea sin respuesta adecuada al tratamiento. Seis días después de su ingreso falleció al presentar un cuadro de distrés respiratorio.

Caso No. 2: paciente femenina, blanca de 49 años de edad, portadora de leucemia mieloide crónica, con osteomieloescrosis en la biopsia de médula ósea, en el estudio citogenético aneuploidía con ausencia de la translocación (9;22) (Ph) y en los estudios de biología molecular, reordenamiento del bcr/abl por la reacción en cadena de la polimerasa por reverso transcriptasa. Recibió tratamiento con mylerán 280 mg como dosis total y mantenimiento con interferón alfa recombinante. A los 5 meses presentó anemia hemolítica por anticuerpos calientes y se suspendió el tratamiento. En los meses siguientes se mantuvo

asintomática. A los 18 meses del diagnóstico desarrolló una crisis blástica mieloide y megacarioblástica. El cariotipo mostró en esos momentos hipodiploidía con duplicidad del Ph y doble banda de reordenamiento del bcr/abl. Se inició tratamiento con quimioterapia: 6 tioguanina, rubidomicina, arabinósido de citosina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona en ciclos alternantes de COAP/TRAP. Al mes de tratamiento comenzó con tos y expectoración amarillenta, con radiografía de tórax negativa. En 3 meses los síntomas respiratorios progresaron, apareció disnea que llegó a ser intensa, taquicardia, en las radiografías de tórax se apreciaron lesiones inflamatorias-congestivas inicialmente en bases pulmonares y por último, en ambos hemitórax, compatibles con distrés respiratorio. El ecocardiograma fue normal. Se trató con múltiples antibióticos, diuréticos, digitálicos y quimioterapia. Se produjo aplasia medular postratamiento y falleció en un cuadro de disnea intensa, cianosis, taquicardia y oliguria. En el estudio necrópsico se comprobó proteinosis alveolar pulmonar.

DISCUSIÓN

Varias teorías se han planteado para explicar la asociación de la PAP con las enfermedades hematológicas. *Levinson* y otros desde los tiempos de descripción de la enfermedad,²⁷ sugirieron que la destrucción de un gran número de plaquetas en el pulmón, podría ser la causa del depósito de material lipoproteico en los alvéolos. En nuestro caso reportado de LMC, sólo se observó en los 26 meses de evolución de su enfermedad trombocitosis ligera, que no fue manifiesta en los últimos períodos de la enfermedad. En el caso de la aplasia medular, la paciente se mantuvo siempre con trombocitopenia.

Por otra parte, el tratamiento con busulfán ha sido reconocido como causa de lesión pulmonar con predominio de fibrosis y lesión alveolar;²⁸ por tal motivo, algunos autores asociaron su uso en los tratamientos de la LMC con predisposición a la PAP.²⁹ Nuestra paciente fue tratada en la etapa inicial con busulfán, pero se suspendió y se inició tratamiento con interferón muchos meses antes de aparecer el primer cuadro respiratorio. Además existen casos en enfermedades que no son tratadas con busulfán.

Golde y otros,³⁰ demostraron que los macrófagos obtenidos de los pulmones de pacientes con PAP tenían trastornos de la actividad fagocítica, acumulación excesiva de lípidos y una vida media corta en los cultivos de tejidos. Ellos sugirieron que este defecto de los macrófagos era el responsable de la falta de aclaramiento de surfactante. Por otra parte, la función alterada de los macrófagos pudiera ser la manifestación de una inmunodeficiencia celular mediada por células, como ocurre en un buen número de los pacientes con enfermedades hematológicas y linfomas. Estos últimos se han comunicado asociados a PAP en 3 ocasiones hasta 1990²⁴ (2 linfomas no Hodgkin y 1 de enfermedad de Hodgkin), en los que se demostró deficiencia inmunológica celular.

Además se ha postulado que la presencia de sustancias proteicas dentro de los alvéolos, unida a la leucopenia que acompaña a las enfermedades hematológicas, favorecerían la proliferación de microorganismos.

En nuestros enfermos no se encontró asociación con enfermedades infecciosas oportunistas, como ha sido señalado en la literatura, quizás debido a la antibioticoterapia intensa que habían recibido.

Trabajos experimentales en modelos de ratones, han sugerido recientemente que los

factores estimuladores de colonias granulocíticas-macrófagos (GM-CSF), desempeñan un papel importante en la homeostasis pulmonar y que su deficiencia o la de sus receptores sería la causa fundamental de la PAP.⁷ De hecho, los animales con deficiencia de GM-CSF desarrollan una PAP semejante al humano y el cuadro clínico mejora con trasplante de médula ósea (TMO).

Estos elementos han permitido valorar la terapia con GM-CSF y el TMO en los

pacientes con PAP, además del lavado bronquial ampliamente utilizado.^{25,31,32}

Nuestros pacientes, tanto la LMC en crisis blástica, como la aplasia medular, presentaban leucopenia y disminución de la función leucocitaria, que pudieran ser la causa de la aparición de la PAP, además de un déficit de los factores estimuladores de colonias.

Hasta donde conocemos, no se habían reportado casos de PAP asociados a aplasia medular (tabla).

TABLA. Casos comunicados en los últimos años

	Año	No.	LMC	LAN	LLA	MM	HDG	AF	Otros
Proks	1996	1				1			
Green D	1980	1	1						
Avmard JP	1984	1	1						
Lucassy G	1990	1					1		
Steems RD	1992	1						1	
Miyake S	1992	1	1						
Kita H	1993	1			1				
Meiser	1994	1				1			
Itok	1994	1			1				
García R	1994	6						1	5
Coedonier C	1994	10	4	5	1				
Rguez.									
Luaces	1997	1	1						
Total		26	8	5	3	2	1	2	5
%			30	19,2	11,5	7,6	3,8	7,6	19,2

LMC: leucemia mieloide crónica; LANL: leucemia aguda no linfoblástica; MM: mieloma múltiple; HDG: enfermedad de Hodgkin; AF: anemia de Fanconi.

SUMMARY

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disorder characterized by the accumulation of protein in the pulmonary alveoli of the affected individuals. In patients with hematologic diseases it has been reported an incidence of PAP of 5.3 %, of which 10 % corresponds to disorders in the granulopoietic lines. This entity has also been observed in the course of chronic myeloid leukemia (CML). In this paper 2 cases of hematologic patients are presented. The first was a 54-year-old woman with CML who died due to respiratory failure. The second was a 49-year-old female carrier of medullary aplasia after a treatment with chloramphenicol that presented symptoms of respiratory infections repeatedly until her final admission and death. Both patients were diagnosed on necropsy. A review of the literature was made.

Subject headings: PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS/blood; BONE MARROW/abnormalities; LEUKEMIA, MYELOID, CHRONIC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258:1123-42.
2. Akino T. Biochemical and clinical aspects of pulmonary surfactant proteins. *Nippon Kio Shik Gak Zas* 1992;30:5-14.
3. Crouch E, Persson A, Cang G. Accumulation of surfactant protein D in human pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Pathol* 1993;142:241-8.
4. Honda Y, Takahashi H, Shijubo N, Kutoki Y, Akino T. Surfactant protein-A concentration in bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1993; 103:496-9.
5. Kalina M, McCormack FX, Crowley H, Voelker DR, Mason RI. Internalization of surfactant protein-A (SP-A) into lamellar bodies of rat alveolar type II cells in vitro. *J Histochem Cytochem* 1993; 41:57-70.
6. Hattori A, Kuroki Y, Katoh T, Takahashi H, Shen HQ, Suzuki Y, et al. Surfactant protein A accumulating in the alveoli of patients with pulmonary alveolar proteinosis, oligomeric structure and interaction with lipids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:608-19.
7. Nishinakamura R, Wiler R, Dirksen U, Morikawa K, Miyajima A, Buedach S, Murray R. The pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte macrophage colony-stimulating factor/interleukins 3/5 c receptor-deficient mice is reversed by bone marrow transplantation. *J Exp Med* 1996;183:2657-62.
8. Honda Y, Kataoka K, Hayashi H, Takahashi H, Suzuki A, Akino T. Alterations of acid phospholipids in bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chim Acta* 1989;181:11-8.
9. Suzuki Y, Shen HQ, Sato A, Ngai S. Analysis of fused membrane structures in bronchoalveolar lavage fluid from patients with alveolar proteinosis. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1995;12:238-49.
10. Higuchi M, Kawarada Y, Nishio T, Takii M, Okubo H. A case of pulmonary alveolar proteinosis with increased IgE and CEA. *Nippon Kio Shik Gak Zas* 1994;32:255-60.
11. Fujishima T, Honda Y, Shijubo N, Takahashi H, Abe S. Increased carcinoembryonic antigen concentrations in sera and bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Respiration* 1995;62:317-21.
12. Paul K, Müller KM, Oppermann HC, Nutzenadel W. Pulmonary alveolar lipoproteinosis in a seven-year-old girl. A follow-up over six year. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:477-81.
13. Mabu T, Delacourt C, Scheinmann P, deBlic J, Mani TM, Fournet JC, et al. Pulmonary alveolar proteinosis; experience with eight pediatric cases and review. *Pediatrics* 1996;97:117-22.
14. Kita H, Muro S, Nakano Y, Hattori N, Mizutani T, Kagioka H, et al. An autopsy case of acute lymphocytic leukemia associated with secondary pulmonary alveolar proteinosis and systemic aspergillosis. *Nippon Kio Shik Gak Zas* 1993;31:374-8.
15. Miyake S, Ohdama S, Kumagai T, Ishikawa M, Umino T, Takano S, et al. A case of pulmonary proteinosis and disseminated atypical mycobacteriosis complicating chronic myelogenous leukemia. *Nippon Kio Shik Gak Zas* 1992;30:1770-6.
16. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Med Balt* 1994;73:103-9.
17. Gilliegan DM, McCabe MM, FitzGerald MX. Pulmonary alveolar proteinosis, primary and secondary. A report of three cases. *Ir J Med Sci* 1989;158:14-7.
18. Mermolja M, Rott T, Debeljak A. Cytology of bronchoalveolar lavage in some rare pulmonary disorders, pulmonary alveolar proteinosis and amiodarone pulmonary toxicity. *Cytopathology* 1994;5:9-16.
19. McCunney RJ, Godefroi R. Pulmonary alveolar proteinosis and cement dust a case report. *J Occup Med* 1989;31:233-7.
20. Green D, Dighe P, Ali N, Katele GV. Pulmonary alveolar proteinosis complicating chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1980;46:1763-6.
21. Ito K, Iwabe K, Okai T, Kouda S, Tadokoro M, Isiko T. Rapidly progressive pulmonary alveolar proteinosis in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Intern Med* 1994;33:710-3.
22. Jean Pierre A, Gyger M, Lavalle R, Lgresley LP, Desy M. A case of pulmonary alveolar proteinosis complicating chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1984;53:954-6.

23. Meijer WG, Van Marwijk Kooy M, Ladde RE. A patient with multiple myeloma and respiratory insufficiency due to accumulation of paraprotein in the alveolar space. *Br J Haematol* 1994; 87:663-5.
24. Lugassy G, Michaeli J, Hurwitz N, Oren R, Wishnitzer R, Eliraz A, et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with recurrence of Hodgkin's disease in the lung. *Isr J Med Sci* 1990;26:446-9.
25. Cordonnier C, Fleury-Feithj, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:788-94.
26. Steens RD, Summers QA, Tarala RA. Pulmonary alveolar proteinosis is associated with Fanconi's anemia and psoriasis. A possible common pathogenic mechanism. *Chest* 1992;102:637-8.
27. Levinson B, Jones RS, Wintrobe MM, Cartwright GE. Thrombocytopenia and pulmonary intra-alveolar coagulum in a young woman. *Blood* 1958;13:959-71.
28. De Paso WI, Winterbauer RH. Interstitial lung disease. *Dis Mon* 1991;37:61-133.
29. Wilson JF. Busulfan-associated bronchopulmonary dysplasia in two patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Am J Clin Pathol* 1968;50:604-6.
30. Glode W, Territo M, Finley TN, Cline MJ. Detective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med* 1976;85:304-9.
31. Rodríguez-Luaces M, Lafuente A, Martín MP, Mateos P, Ojeda E, Hernández Navarro F. Haematopoietic transplantation in pulmonary alveolar proteinosis associated with chronic myelogenous leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:507-10.
32. Cordonnier C, Escudier E, Verra F, Brochard L, Bernaudin JF, Fleury-Feith J. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. *Eur Respir J* 1994;7:114-20.

Recibido: 25 de enero de 1999. Aprobado: 1 de abril de 1999.

Dr. *Humberto Cabrera Rojas*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfono: (537)578268. Fax: (537)338979. e-mail:ihidir@hemato.sld.cu