

Eficacia terapéutica del GM-CSF en la proteinosis alveolar pulmonar

O. Acosta, I. Marañés^a, A. Pérez, A.I. Hernández, M.D. Bello e Y. López

Servicios de Neumología y Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

La proteinosis alveolar pulmonar es una rara enfermedad caracterizada por el depósito de material lipoproteínico en los espacios alveolares. El único tratamiento efectivo conocido hasta ahora ha sido el lavado pulmonar periódico, técnica laboriosa que exige la anestesia general del paciente, la intubación endotraqueobronquial selectiva y no se halla exenta de morbilidad. Los avances en el conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad han permitido relacionarla con alteraciones en la capacidad fagocítica macrofágica alveolar. Describimos un caso en el que después de ocho semanas de tratamiento con GM-CSF por vía subcutánea se obtuvo una significativa mejoría clínica-radiológica y funcional respiratoria.

Palabras clave: Proteinosis alveolar pulmonar. Lavado pulmonar total. GM-CSF.

Therapeutic efficacy of GM-CSF in pulmonary alveolar proteinosis

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disease characterized by the deposit of lipid-rich proteinaceous material in alveolar spaces. The only effective treatment known to date has been periodic alveolar lavage, a technique that is laborious and requires that the patient be under general anesthesia, with selective endotracheal-bronchial intubation. Complications are not unknown. Progress in our understanding of the pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis has shown it to be related to changes in its ability to be related to changes in alveolar macrophagocytic capability. We describe a patient in whom 8 weeks of subdermal GM-CSF treatment led to significant clinical, radiologic and lung function improvement.

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis. Whole pulmonary lavage. GM-CSF.

Introducción

La proteinosis alveolar pulmonar es una rara enfermedad caracterizada por el depósito de material lipoproteínico en los espacios alveolares. El único tratamiento efectivo conocido hasta ahora ha sido el lavado pulmonar periódico, técnica laboriosa que exige la anestesia general del paciente, la intubación endotraqueobronquial selectiva y no se halla exenta de morbilidad. Los avances en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad han permitido relacionarla con alteraciones en la capacidad fagocítica macrofágica alveolar. Describimos un caso en el que, después de 8 semanas de tratamiento con GM-CSF por vía subcutánea, se obtuvo una significativa mejoría clinicorradiológica y funcional respiratoria.

Observación clínica

Varón de 41 años, fumador de 40 paquetes-año, de profesión soldador en torres de alta tensión, con disnea progresivamente creciente de 6 meses de evolución acompañada de tos escasamente productiva de aspecto blanquecino. El paciente

negó la existencia de fiebre, sensación distérmica o síndrome constitucional. En la exploración física destacó una auscultación pulmonar con crepitantes teleinspiratorios bibasales; el resto de la misma fue normal.

La radiografía de tórax presentaba un infiltrado alveolointersticial bilateral de predominio en campos medios que respetaba las zonas supradiafragmáticas y la tomografía axial computarizada (TAC)-AR reveló un patrón difuso de vidrio esmerilado parcheado de predominio en campos medios y superiores (fig. 1).

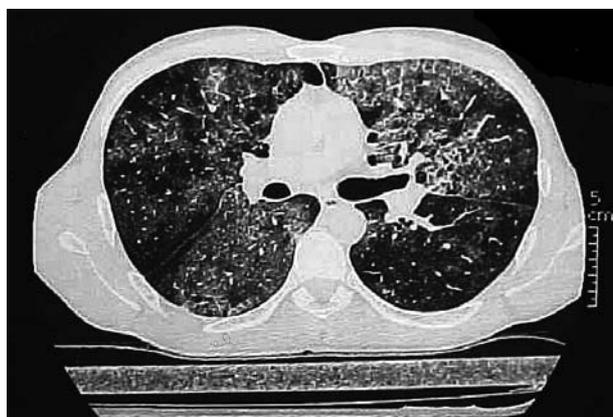


Figura 1.

Correspondencia: Dr. O Acosta Fernández.
Sección de Neumología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelera.
Carretera del Rosario, s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife.
Correo electrónico: acosta@contf.es

Recibido: 27-8-2001; aceptado para su publicación: 3-10-2001.

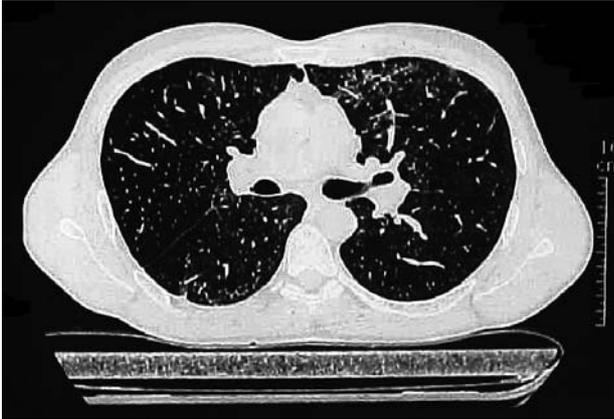


Figura 2.

Entre las pruebas analíticas realizadas destacaba un hemograma normal, una bioquímica sérica con una lactatodeshidrogenasa (LDH) de 639 U/l, unos anticuerpos antineutrófilos (ANA) (+) con patrón moteado 1/640, anti-ENA y anti-ADN indetectables, y enzima conversiva de la angiotensina (ECA) normal.

La gasometría arterial respirando aire ambiente evidenció una hipoxemia leve (pO_2 71 mmHg) con normocapnia. Las pruebas de función respiratoria revelaron una restricción pulmonar leve con una ligera reducción del coeficiente de transferencia: FVC 3.990 (89%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) 3.600 (97%), FEV₁/FVC (90%), TLC 5.180 (77%) y TLCO/VA (62%).

En una prueba de marcha de 6 minutos el paciente logró recorrer 550 m sin paradas. La saturación mínima alcanzada durante la prueba fue del 85% y la sensación de disnea medida mediante escala visual analógica de 5/10.

La fibrobroncoscopia no evidenció alteraciones macroscópicas. En el lavado broncoalveolar se recuperó un líquido denso opalescente si bien el estudio citológico no permitió el diagnóstico. El estudio microbiológico resultó negativo. La biopsia transbronquial sólo puso de manifiesto parénquima sano.

El paciente fue sometido finalmente a biopsia pulmonar por videotoracoscopia, siendo el estudio de la pieza biopsica quien confirmó el diagnóstico de proteinosis alveolar.

Se inició tratamiento con factor de estimulación de colonias de la serie granulocítica monocítica (GM-CSF), a dosis de 5 µg/kg/día en dosis única diaria subcutánea, y tras 2 meses de tratamiento la disnea había mejorado de forma ostensible y la tos, desaparecido. Las pruebas de función respiratoria permitieron reconocer una mejora de 110 ml en la FVC, de 880 ml en la TLC y una recuperación de la KCO (76%). La distancia recorrida en el test de marcha mejoró 100 m, no se apreció desaturación durante la misma y la sensación disneica se mantuvo en 4,7/10. El intercambio de gases mejoró igualmente al presentar una pO_2 de 82 mmHg, con mejora de la AaO₂ en 12 mmHg.

El TAC-AR reveló una importante mejoría tras tratamiento quedando solamente algunos focos parcheados de densidad tenue repartidos difusamente en ambos campos pulmonares (fig. 2).

Durante el tratamiento no se presentaron efectos secundarios reseñables, excepto eritema ocasional en las zona de punción. No se puso de manifiesto reacción leucocitaria en las determinaciones analíticas seriadas del seguimiento de tratamiento.

Discusión

Si bien la mayoría de los adultos que presentan una proteinosis alveolar manifiestan la forma idiopática, se describen formas secundarias ligadas a malignidad, inmunodeficiencias o exposición ambiental a agentes inorgánicos como el aluminio o el sílice. El paciente que describimos trabajó en los últimos años como soldador de material eléctrico en torres de alta tensión, manifestando exponerse casi a diario a la inhalación de gases de soldadura sin protección. Aunque desconocemos la composición de los materiales a los que el paciente se exponía es presumible que pudiéramos estar ante una proteinosis pulmonar inducida por la inhalación de agentes metálicos volátiles, tal como ha sido descrito por otros autores¹⁻².

La proteinosis alveolar es una enfermedad en la que se ve alterada la homeostasis del surfactante, debido probablemente a un defecto en la capacidad de aclaramiento del mismo por parte de los macrófagos alveolares³, y en cuya patogenia estaría implicada una falta de estimulación de estas células por parte del GM-CSF o una falta de reactividad celular a esta citocina.

Exceptuando el azar que haya podido hacer coincidir la administración exógena de GM-CSF con una mejoría espontánea del paciente, circunstancia que ha sido descrita en algunos casos, haber obtenido una respuesta clínica-funcional y radiológica favorable concomitantemente a la administración de GM-CSF recombinante apoyaría el hecho de que los receptores celulares macrofágicos para esta citocina se encontrarían indemnes, lo que permitiría la activación macrofágica. Esta misma interpretación explicaría la razón por la que la administración de GM-CSF puede ser capaz de condicionar un aumento en los valores detectables de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) tanto en sujetos controles como en una alta proporción de pacientes con proteinosis^{4,5}.

El hecho que se obtenga una mejora en la enfermedad pulmonar ante la administración de GM-CSF permitiría establecer la hipótesis de la existencia, en algunos casos de proteinosis alveolar como el que describimos, de anticuerpos antiGM-CSF; solamente la administración de dosis elevadas y sostenidas de GM-CSF recombinante lograrían contrarrestar el efecto neutralizante de estos autoanticuerpos y favorecer una mejoría de la enfermedad⁶. Si esta hipótesis resultara cierta la detección en suero o en lavado broncoalveolar de anticuerpos anti-GM-CSF podría ser de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad y en la valoración de la respuesta al tratamiento. En el caso que presentamos sólo pudo ser obtenida una mejoría clinicorradiológica parcial con el tratamiento reseñado. Ante esta circunstancia nos podríamos plantear las siguientes cuestiones: a) ¿será necesario solamente un ciclo de tratamiento para mantener la mejora alcanzada o se requerirá la repetición periódica del mismo?; b) ¿deberán los pacientes afectados recibir tratamiento de forma continua?, y c) ¿sería de mayor utilidad la vía inhalada para su administración?

Al igual que comprobaron Seymour et al, en nuestro caso, no se desarrolló leucocitosis periférica en respuesta a la administración de GM-CSF, lo que sugiere una

respuesta disminuida de las células progenitoras de la serie monocítica a esta citocina.

El presente caso parece, en definitiva, poner de manifiesto la utilidad de GM-CSF para el tratamiento de algunos casos de proteinosis alveolar como alternativa válida al lavado pulmonar total, si bien se necesitarán ensayos clínicos bien diseñados que permitan contestar muchos de los aspectos enigmáticos que aún conserva la patogenia y el tratamiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminium dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:312-5.
2. Keller CA, Frost A, Cagle PT, et al. Pulmonary proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. *Chest* 1995;108:277-80.
3. Carraway MS, Ghio AJ, Carter JD, Piantadisi CA. Detection of GM-CSF in patients with Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1294-9.
4. Seymour JF, Begley CG, Dirksen U, Presneill JJ, Nicola A, Moore PE, et al. Attenuated hematopoietic response to GM-CSF in patients with Acquired pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 1998;92:2657-67.
5. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle AR, et al. Therapeutic efficacy of GM-CSF in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:524-31.
6. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida K, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against GM-CSF. *Jexp Med* 1999;190:875-80.