



Revisión

## Tratamiento de la proteinosis alveolar primaria del adulto



José Antonio Rodríguez Portal<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> UMQER Centro de investigación en red de enfermedades respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario Virgen del Rocío/Virgen Macarena, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de octubre de 2014

Aceptado el 9 de febrero de 2015

On-line el 17 de abril de 2015

#### Palabras clave:

Proteinosis alveolar pulmonar

Enfermedades raras

Tratamiento

Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

#### Keywords:

Pulmonary alveolar proteinosis

Rare diseases

Treatment

Granulocyte colony-stimulating factor-macrophage

### R E S U M E N

La proteinosis alveolar pulmonar es una enfermedad rara que se caracteriza por la acumulación del material lipoproteínico del surfactante en los espacios alveolares y los bronquiolos terminales, lo que puede llegar a producir alteraciones en el intercambio gaseoso. Esta acumulación del surfactante es debida a una disminución en su aclaramiento por parte de los macrófagos alveolares. Su forma primaria, la más frecuente, es considerada actualmente una enfermedad autoinmune. El mayor conocimiento de las causas que la provocan ha conducido a la aparición de tratamientos alternativos al lavado pulmonar total, que sigue siendo considerado de elección. La mayoría de los trabajos están constituidos por series de casos, la mayoría de las veces con pocos pacientes, por lo que el nivel de evidencia es bajo. Dado que la gravedad de su presentación y su curso son variables, no todos los pacientes van a requerir tratamiento. Debido al bajo nivel de evidencia de que se dispone, ya que la mayoría de estudios son series de casos, se han propuesto de manera arbitraria algunos criterios objetivos, basados en la opinión de expertos, que intentan definir en qué pacientes es más adecuado iniciar el tratamiento.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Treatment of Adult Primary Alveolar Proteinosis

#### A B S T R A C T

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disease characterized by the accumulation of surfactant-like lipoproteinaceous material in the distal air spaces and terminal bronchi, which may lead to impaired gas exchange. This accumulation of surfactant is due to decreased clearance by the alveolar macrophages. Its primary, most common form, is currently considered an autoimmune disease. Better knowledge of the causes of PAP have led to the emergence of alternatives to whole lung lavage, although this is still considered the treatment of choice. Most studies are case series, often with limited patient numbers, so the level of evidence is low. Since the severity of presentation and clinical course are variable, not all patients will require treatment. Due to the low level of evidence, some objective criteria based on expert opinion have been arbitrarily proposed in an attempt to define in which patients it is best to initiate treatment.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Definición

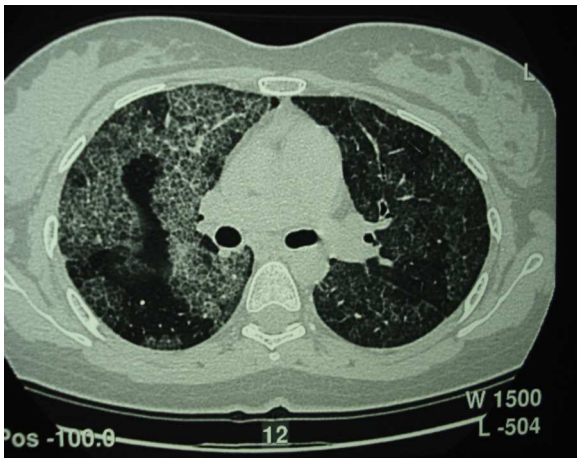
La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad rara que fue descrita por primera vez en el año 1958<sup>1</sup>. Se caracteriza por la acumulación del material lipoproteínico del surfactante en los espacios alveolares y bronquiolos terminales, lo que puede llegar a producir alteraciones en el intercambio gaseoso<sup>2</sup>

(fig. 1). Esta acumulación del surfactante es debida a una disminución en su aclaramiento por parte de los macrófagos alveolares, siendo característica la presencia de macrófagos alveolares con inclusiones de material fosfolipoproteico. Su incidencia estimada es de 0,2-0,4 casos por millón de personas/año, con una prevalencia de 3,7-6,2 personas/año<sup>3</sup>. Hasta el año 2002 se habían descrito en la literatura unos 410 casos<sup>4</sup>.

### Clasificación y patogenia

Los elementos principales para que se desarrolle la PAP son la aparición de deficiencias en la actividad del factor estimulante de

\* Autor para correspondencia.  
Correos electrónicos: jarportal@ecua.es,  
josea.rodriguez.sspa@juntadeandalucia.es



**Figura 1.** Tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) de un paciente con proteínosis alveolar pulmonar (PAP) que muestra las características clásicas de los septos interlobulillares engrosados contra un fondo de opacidades en vidrio esmerilado, dando la típica apariencia de crazy paving.

colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) o bien alteraciones en el receptor del GM-CSF en la superficie celular y en sus mecanismos de señalización. El GM-CSF es necesario para que se produzca la diferenciación final y la maduración del macrófago alveolar<sup>5</sup>. Uno de los mayores avances en la comprensión de los mecanismos patogénicos de la PAP se produjo de una manera inesperada gracias a la investigación animal en ratones Knockout para el gen que codifica el GM-CSF. Estos ratones sorprendentemente no tenían más manifestaciones hematológicas pero desarrollaban un cuadro pulmonar superponible a la PAP humana. Además, se demostró que los pulmones se recuperaban una vez restablecida la función del GM-CSF tanto si era administrado de manera exógena por vía inhalatoria, como si se reparaba el gen no funcionando o si los ratones se sometían a un trasplante de médula ósea<sup>6</sup>. Estudios posteriores en modelos murinos demostraron que el déficit local de GM-CSF que se produce por la supresión del gen de GM-CSF o bien por la desaparición de la subunidad- $\beta$  del receptor GM-CSF/IL-3/IL-5 en la superficie celular provocaba la aparición de PAP<sup>7</sup>.

Desde el punto de vista clínico, hay 3 formas principales de presentación de la PAP (hereditaria o congénita, autoinmune o primaria y secundaria). Los mecanismos que conducen a la disfunción de los macrófagos alveolares difieren en cada una de ellas<sup>8</sup>.

En la PAP primaria se detectan anticuerpos neutralizantes de la clase IgG anti GM-CSF. Supone el 90% de todos los casos de PAP. Estos anticuerpos se encuentran presentes tanto en el suero como en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL) y confirman el mecanismo autoinmune en la patogenia de la PAP primaria<sup>9,10</sup>. Estos anticuerpos neutralizantes van a ocasionar defectos en la función del macrófago alveolar, alterando el catabolismo y el aclaramiento del surfactante del espacio alveolar<sup>11</sup>. En los casos de PAP congénita o hereditaria, el defecto en la eliminación del surfactante es debido a que se producen mutaciones en los genes que codifican la proteína del surfactante B (SP-B)<sup>12</sup>, la del surfactante C (SP-C)<sup>13</sup>, o en los genes que codifican las cadenas del receptor del GM-CSF (CSF2RA- $\alpha$ <sup>14</sup> y CSF2RB- $\beta$ <sup>15</sup>), impidiendo la unión del GM-CSF a su receptor de membrana<sup>16</sup>. También existen algunas mutaciones en genes de células germinales que van a producir varias enfermedades, entre ellas la PAP<sup>17</sup>. Finalmente, los casos de PAP secundaria se producen en varias enfermedades que provocan un descenso en el número o en la función del macrófago alveolar, como en el síndrome mielodisplásico, leucemias o linfomas<sup>18</sup>. También pueden aparecer casos de PAP asociada a algunas infecciones

(*Nocardia*, *Pneumocystis jirovecii*) o tras exposiciones medioambientales y ocupacionales a sustancias como sílice, aluminio, titanio o algunos fertilizantes<sup>19</sup>.

## Tratamiento

Vamos a referirnos al tratamiento de la PAP primaria o autoinmune. En los casos de PAP secundaria el tratamiento va a depender de cada enfermedad específica con la que se asocie. En la actualidad no hay unos criterios firmes y unánimemente aceptados para iniciar algún tratamiento en la PAP, especialmente en los casos leves. La decisión de instaurar un tratamiento específico en la PAP va a depender de la gravedad en la presentación clínica. Esta consideración está basada en la observación de la historia natural de la enfermedad, que refleja un alto porcentaje de casos en los que se produce una remisión espontánea. En la serie publicada con mayor número de casos se comprobó que los enfermos que estaban asintomáticos era muy probable que se mantuvieran estables o incluso mejoraran sin tratamiento, y solo un 8% empeoraban durante el seguimiento. Entre aquellos que tenían síntomas, la proporción de casos que se mantenía estable, mejoraba o empeoraba era del 45, del 30 y del 25%, respectivamente<sup>4</sup>. En aquellos casos en los que había un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, era más probable que hubiera una progresión de los síntomas.

El tratamiento de elección sigue siendo la realización de un lavado pulmonar total, si bien se han ido desarrollando tratamientos alternativos o complementarios, como la administración de GM-CSF, el rituximab, la plasmaféresis o el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Debido a la rareza de esta enfermedad —y por tanto el escaso número de pacientes—, la mayoría de estos tratamientos están basados en resultados obtenidos de series de casos, no en ensayos aleatorizados, y algunos de ellos siguen estando en fase de investigación, por lo que el nivel de evidencia en la mayoría de los casos es débil, basada únicamente en la opinión de expertos.

Con el objeto de obtener la mejor relación riesgo/beneficio cuando se decide instaurar algún tratamiento en la PAP, la mayoría de autores están de acuerdo en clasificar de forma arbitraria a los pacientes en 3 categorías o grupos<sup>20</sup>:

- **Grupo 1.** Aquellos que están asintomáticos y/o presentan mínimas alteraciones en el intercambio gaseoso. Estos pacientes no requieren tratamiento inmediato y deberían ser observados periódicamente con control de síntomas, función pulmonar y técnicas de imagen.
- **Grupo 2.** Los que tienen síntomas leves/moderados (disnea de esfuerzo) y alteraciones en la oxigenación durante el ejercicio (no en reposo). En este grupo debe instaurarse oxigenoterapia al esfuerzo y control más estrecho para identificar algún deterioro clínico o funcional que requiera instaurar tratamientos más agresivos. El tratamiento con oxigenoterapia en este grupo no está basado en ningún ensayo clínico, siendo una recomendación de expertos con poca evidencia científica.
- **Grupo 3.** En este grupo se encuadran los pacientes con síntomas moderados o graves, en los que hay alteraciones en el intercambio gaseoso en reposo. Este grupo es el que requiere tratamiento específico y más agresivo. El tratamiento de elección es el lavado pulmonar total, adoptando otras medidas terapéuticas en función de los resultados obtenidos y la progresión de la enfermedad.

Debido a la escasa evidencia en la que se basa el tratamiento y con el objetivo de ser más preciso al definir aquellos casos de PAP que requieren un tratamiento más específico, algunos autores proponen criterios más objetivos, basados fundamentalmente en las alteraciones que se producen en la oxigenación, de manera que serían candidatos a tratamiento aquellos casos que presentarían:

**Tabla 1**  
Resumen de los diferentes trabajos publicados con tratamientos alternativos al LPT.(ref 20)

| Autor                             | Intervención | Dosis                           | Duración      | Respuesta    |
|-----------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------|--------------|
| Seymour et al. <sup>28</sup>      | GM-CSF sc    | 5 mg/kg/día                     | 10-26 semanas | 36% (n = 14) |
| Kavuru et al. <sup>39</sup>       | GM-CSF sc    | 250 µg/día hasta 5-9 µg/kg/día  | 12 semanas    | 75% (n = 4)  |
| Bonfield et al. <sup>30</sup>     | GM-CSF sc    | 250 µg/día hasta 18 µg/kg/día   | 12-48 semanas | 55% (n = 11) |
| Venkateshiah et al. <sup>31</sup> | GM-CSF sc    | 250 µg/día hasta 5-18 µg/kg/día | 12-52 semanas | 48% (n = 21) |
| Tazawa et al. <sup>32</sup>       | GM-CSF inh   | 250 µg/día semanas alternas     | 24 semanas    | 100% (n = 3) |
| Wylam et al. <sup>33</sup>        | GM-CSF inh   | 250-500 µg/día                  | 12 semanas    | 83% (n = 12) |
| Borie et al. <sup>34</sup>        | Rituximab iv | 1 g día 0 y 15                  | 15 días       | 100% (n = 1) |
| Amital et al. <sup>35</sup>       | Rituximab iv | 375 mg/m <sup>2</sup> semanal   | 4 semanas     | 100% (n = 1) |
| Kavuru et al. <sup>36</sup>       | Rituximab iv | 1 g días 0 y 15                 | 15 días       | 78% (n = 9)  |

inh: vía inhalatoria; iv: vía intravenosa; sc: vía subcutánea.

a) una PaO<sub>2</sub> en reposo < 65 mmHg; b) una diferencia alveoloarterial de O<sub>2</sub> ≥ 40 mmHg, y c) presencia de un shunt > 10-12%<sup>21</sup>.

#### Lavado pulmonar total

Sigue siendo la técnica de elección para el tratamiento de la PAP. Fue descrita hace más de 40 años, y desde entonces ha experimentado muy pocas modificaciones<sup>22</sup>. Para su realización es necesaria anestesia general y realizar una intubación con un tubo endotraqueal de doble luz. A través de una luz se procede a la ventilación y a la oxigenación de un pulmón, mientras el pulmón contralateral es lavado con suero salino a una temperatura aproximada de 37 °C. Generalmente se precisan alícuotas de 1 a 1,5 l de suero salino templado en cada lavado, y suelen necesitarse entre 10 y 15 lavados para conseguir lavar todo un pulmón. El procedimiento suele durar en total unas 3-4 h. Se ha descrito que la percusión torácica durante el procedimiento del lavado pulmonar mejora significativamente la extracción del material lipoproteínico<sup>23</sup>. El lavado del pulmón contralateral puede hacerse en un segundo tiempo o de manera secuencial en una misma sesión.

Durante el procedimiento es preciso monitorizar la oxigenación y la mecánica pulmonar. Hay que asegurar la correcta posición del tubo de doble luz y comprobar que se consigue la recuperación del suero salino que se ha instilado para evitar la aparición de posibles complicaciones, que suelen producirse por la mala posición del tubo endotraqueal, el paso de suero al pulmón ventilado o la aparición de hidroneumotórax. Otras complicaciones descritas son la aparición de neumonías, laringoespasma o arritmias<sup>24</sup>.

Tras el lavado pulmonar total se produce una rápida mejoría de los síntomas, de la capacidad de oxigenación y de las alteraciones radiológicas en un 75-95% de los casos. La mejoría se produce a lo largo de los primeros días tras la realización del procedimiento<sup>19</sup>. Este beneficio suele mantenerse durante un periodo medio de 15 meses, si bien las recaídas son frecuentes, ocurriendo hasta en un 45-70% de los casos a lo largo de los 3 años siguientes. Sin embargo, no es preciso repetir el lavado pulmonar total en todos los casos en los que se produce una recaída. Los resultados de las distintas series son muy variables, y el rango en los que se ha repetido el lavado pulmonar total tras una recaída oscila entre el 15 y el 70% de los casos. Hay que resaltar que en el 30-40% de los casos se va a precisar un único lavado. Es importante señalar que la supervivencia a los 5 años es superior en el grupo de pacientes que han sido tratados con lavado pulmonar total con respecto a los no tratados (94% frente a 85%, p < 0,04)<sup>4</sup>.

#### GM-CSF subcutáneo

Tras el descubrimiento de los anticuerpos antiGM-CSF en el suero y en BAL en los casos de PAP primaria y su papel en la patogenia, se ha ido planteando la posibilidad de la administración de esta citoquina por vía exógena como una posible terapia. No existen ensayos clínicos aleatorizados, y la mayoría de los trabajos publicados son estudios observacionales en los que se incluyen

un escaso número de casos<sup>25,26</sup> (tabla 1). Seymour et al.<sup>27</sup> publicaron el primer caso de un adulto tratado con GM-CSF por vía subcutánea en el que se comprobó una mejoría clínica. Posteriormente, este mismo autor trató a otros 14 pacientes<sup>28</sup> administrando una dosis de 3 µg/kg/día durante 5 días, aumentando a 5 µg/kg/día durante un periodo de 12 semanas. Uno de ellos abandonó el tratamiento a los 13 días por la aparición de neutropenia, y 5 lo suspendieron a las 6 semanas por falta de respuesta. En 7 casos el tratamiento se prolongó durante 12 semanas, y un caso fue tratado durante 26 semanas. El tratamiento fue considerado eficaz en 6/14 (43%, IC 95% 18-71%), con un tiempo medio de tratamiento de 39 semanas. De estos 6 casos, en 5 se produjo un deterioro tras la suspensión de la terapia, obteniéndose mejoría en 4 de ellos tras la reintroducción del tratamiento.

Kavuru et al.<sup>29</sup> trataron a un grupo de 4 pacientes durante 12 semanas. En las primeras 4 semanas la dosis fue de 250 µg/día, incrementándose 5 µg/kg/día las siguientes 4 semanas y finalmente 9 µg/kg/día las últimas 4 semanas. En 3 de los 4 casos se produjo mejoría de la función pulmonar, la oxigenación y en la capacidad de esfuerzo.

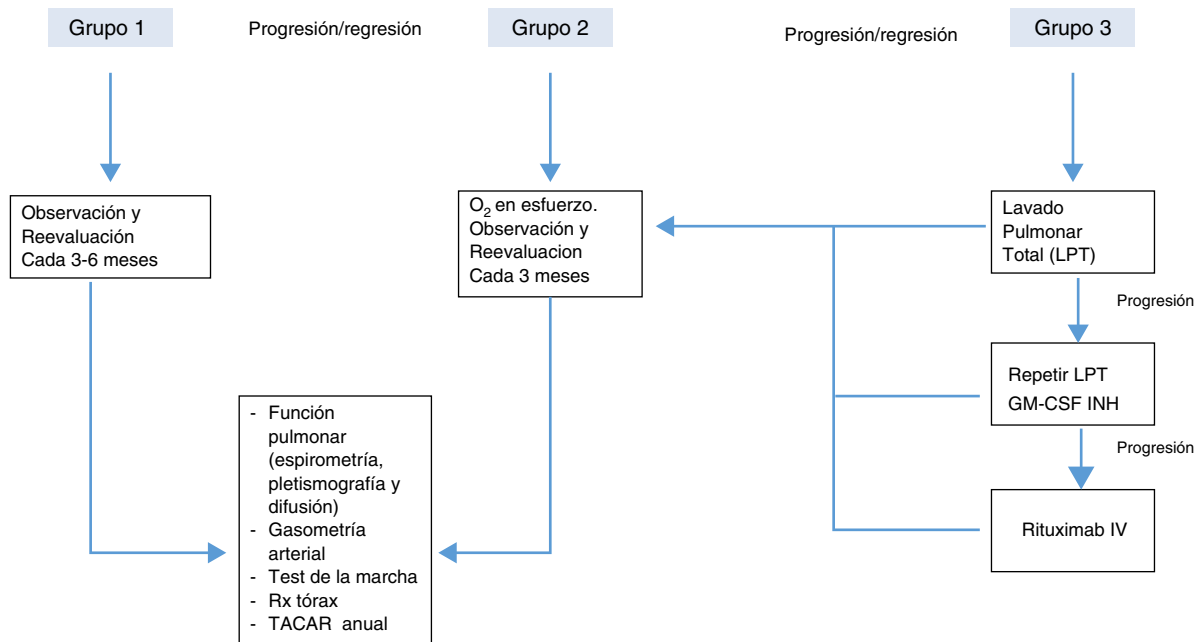
En un ensayo prospectivo, Bonfield et al.<sup>30</sup> incluyeron 14 casos de PAP, de los que 11 completaron el estudio. Todos los casos habían sido tratados previamente con lavado pulmonar total. La dosis inicial fue de 250 µg/día, incrementando la dosis cada 2 semanas hasta un máximo de 18 µg/kg/día. El tiempo total de tratamiento fue de 12-48 semanas. En 6 casos se produjo una mejoría en la oxigenación, pasando de 69,1 ± 3,4 mmHg a 84,0 ± 2,0 mmHg. En el grupo que respondió al tratamiento se produjo un descenso en los niveles de anti GM-CSF tanto en suero como en BAL.

En un ensayo clínico abierto prospectivo con 25 pacientes<sup>31</sup>, 21 lo completaron. Hubo una mejoría significativa en 12 casos (57%), y en 6 de estos (67%) no fueron necesarias la realización de lavado pulmonar total ni la administración de oxígeno domiciliario.

A pesar de las limitaciones metodológicas, las diferentes dosis administradas y la duración variable de los tratamientos, la administración de GM-CSF por vía subcutánea parece eficaz hasta en 2/3 de los casos, con pocos efectos secundarios que incluyen edema y eritema en el sitio de punción y febrícula. No suelen apreciarse alteraciones en las células sanguíneas. Supone una alternativa al tratamiento de la PAP.

#### GM-CSF por vía inhalada

Tazawa et al. publicaron una serie de 50 pacientes con PAP primaria<sup>32</sup> a la que se administró GM-CSF por vía inhalatoria a una dosis de 125 µg cada 12 h durante una semana, con otra de descanso, haciendo en total 6 ciclos de 2 semanas (12 semanas de tratamiento total) y con un seguimiento posterior de 52 semanas tras la finalización del tratamiento. De los 35 pacientes que completaron el ensayo, en 24 hubo una clara mejoría en la diferencia alveoloarterial de oxígeno (12,3 mm Hg, IC 95% 8,4-16,2 mm Hg, p < 0,001), con una mejoría global del 62% (en 24/39 pacientes en el análisis final por intención de tratar). Durante el seguimiento, en



**Figura 2.** Posible algoritmo de tratamiento de la PAP según gravedad, basado en las opiniones de los diferentes autores<sup>20</sup>.

29 de los 35 pacientes se constató estabilidad clínica, sin precisar ningún otro tipo de tratamiento adicional.

Wylam et al.<sup>33</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 12 pacientes con PAP primaria con la administración de GM-CSF en aerosol con dosis crecientes hasta un máximo de 500  $\mu\text{g}/\text{día}$  durante un período de 12 semanas. Los resultados fueron positivos, alcanzando mejoría en 11 pacientes en síntomas, y en 10 de ellos hubo mejoría significativa en el intercambio gaseoso. Los resultados a largo plazo se mantuvieron, alcanzando en 8 casos una remisión parcial, y en 3 se consiguió una remisión completa radiológica.

El tratamiento con GM-CSF por vía inhalatoria podemos considerar que es eficaz en 4/5 de los casos, con pocos efectos secundarios. Las dosis empleadas y la duración de los tratamientos son variables.

#### Rituximab

Este anticuerpo monoclonal está dirigido contra el receptor antigénico CD20 situado en la superficie de los linfocitos B. Esta diana es una proteína de membrana de 35 kD que tiene un papel fundamental en el ciclo celular y la diferenciación de los linfocitos B<sup>34</sup>. La administración de rituximab produce un descenso rápido de los linfocitos B en sangre periférica. Se han propuesto varios mecanismos de acción: citotoxicidad mediada por el complemento, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos o incremento de la apoptosis mediada por anticuerpos. Rituximab se emplea en el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas de linfocitos B y en varias enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o vasculitis<sup>35</sup>. Dado que la PAP primaria es considerada una enfermedad autoinmune en la que participan anticuerpos frente al GM-CSF, la reducción de los linfocitos B y los niveles de anti GM-CSF que produciría rituximab podría ser una opción eficaz para el tratamiento<sup>36</sup>.

Borie et al.<sup>37</sup> describieron el efecto de rituximab en un paciente con PAP que rechazó la realización de lavado pulmonar. Se administraron 2 dosis de 1 g con 15 días de diferencia, y se comprobó un descenso del número de linfocitos B y los niveles de anti GM-CSF en suero. A los 6 meses del tratamiento el gradiente alveoloarterial había mejorado, pero no se produjo ningún cambio en la DLCO ni en los hallazgos del TCAR. Amital et al.<sup>38</sup> describen el efecto de

rituximab en una paciente con PAP que no había conseguido mejorar tras la realización de un lavado pulmonar total y la posterior administración de GM-CSF por vía subcutánea. La dosis fue de 375  $\text{mg}/\text{m}^2$  semanal durante 4 semanas, consiguiendo mejorar el intercambio gaseoso, la DLCO y los hallazgos radiológicos.

El estudio más amplio publicado es un ensayo clínico abierto con rituximab en 10 pacientes con PAP<sup>39</sup>. Se administraron 2 dosis de 1 g en el día 0 y el día 15. La diferencia alveoloarterial de  $\text{O}_2$  y la  $\text{PaO}_2$  mejoraron en 7 de 9 pacientes que completaron el ensayo y se mantuvo a los 3 y 6 meses de haber completado el tratamiento. Hubo mejoría también en los hallazgos del TCAR y en la función pulmonar.

El tratamiento con rituximab no está exento de efectos secundarios, algunos de ellos graves, y a pesar de ser un tratamiento prometedor continúa siendo una opción terapéutica para la PAP que está en el campo de la investigación.

Actualmente hay varios ensayos clínicos activos en los que se evalúan tanto rituximab como GM-CSF en la PAP; información disponible en <http://apps.who.int/trialssearch/>.

#### Plasmaféresis

El tratamiento con plasmaféresis para disminuir los niveles de anti GM-CSF en suero se ha intentado en varios casos aislados en los que otros tratamientos, como lavado pulmonar, anti GM-CSF o rituximab, no habían sido eficaces. Los resultados han sido dispares, y su eficacia como tratamiento de la PAP actualmente no está establecida<sup>40,41</sup>.

#### Trasplante pulmonar

Se han realizado trasplantes pulmonares en aquellos casos en los que los tratamientos no han sido eficaces y la enfermedad ha progresado. Se han comunicado casos aislados de trasplante pulmonar en adultos, y en una serie de 270 trasplantes realizados en 190 niños entre 1990 y 2002, en 12 casos (6,3%) se hicieron por PAP<sup>42</sup>. Es una opción para aquellos casos graves y refractarios al tratamiento. Se ha descrito la recurrencia de la PAP a los 3 años en el pulmón trasplantado<sup>43</sup>, pero se desconoce la frecuencia de la posible recurrencia. Posiblemente con el desarrollo de las nuevas

terapias para la PAP, el trasplante puede ser una opción para casos muy excepcionales.

### Corticoides

No están indicados en el tratamiento de la PAP, y de hecho pueden empeorar el pronóstico, ya que pueden interferir con el metabolismo del surfactante<sup>44</sup> y alterar la respuesta inmune<sup>4</sup>. En los primeros trabajos publicados sobre PAP se describieron casos con desenlace fatal asociado a desarrollo de infecciones por *Nocardia*, criptococo o mucormicosis en algunos casos que habían sido tratados con corticoides<sup>45</sup>.

### Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

En un modelo murino se ha conseguido revertir la PAP tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos, y se han publicado casos de PAP secundaria o hereditaria con buena evolución tras este tratamiento<sup>5</sup>. Sin embargo, es un tratamiento aun en investigación y del que existe poca evidencia. Una nueva línea de investigación, que evitaría el tratamiento ablativo previo, podría ser el trasplante pulmonar de macrófagos alveolares<sup>46</sup>, que ha mostrado resultados prometedores en modelos murinos y que podría ser una opción de tratamiento en un futuro<sup>47</sup>.

Por último, estos pacientes pueden sufrir infecciones bacterianas que requieren tratamiento antibiótico adecuado. Existe una mayor susceptibilidad por el defecto en la actividad macrofágica a las infecciones por gérmenes como *Nocardia* o *P. jirovecii*. Por este motivo, algunos autores recomiendan el tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol hasta conseguir la remisión completa de la enfermedad<sup>48</sup>.

### Conclusión

El tratamiento de elección para la PAP sigue siendo el lavado pulmonar total, pero no se requiere su realización en todos los pacientes. Con el mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos de esta enfermedad se han incrementado las opciones terapéuticas (fig. 2). En la PAP primaria o autoinmune se ha utilizado con éxito el GM-CSF, tanto inhalado como subcutáneo, pero la dosis óptima a emplear, la duración del tratamiento y la vía de administración del GM-CSF no se han establecido definitivamente. Existen otros tratamientos prometedores pero que aún están en fase de investigación. Debido al escaso número de casos de esta enfermedad, sin olvidar la posibilidad de su remisión espontánea, es difícil establecer tratamientos con nivel de evidencia alto. Para los casos más graves, posiblemente en el futuro emplearemos terapias combinadas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1958;258:1123–42.
- Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2003;349:2527–39.
- Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Izawa N, et al. Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:752–62.
- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:215–35.
- Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol*. 2010;135:223–35.
- Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER, Lu W, Cho PS, Hull W, et al. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol*. 1999;276:L556–63.
- Robb L, Drinkwater CC, Metcalf D, Li R, Köntgen F, Nicola NA, et al. Hematopoietic and lung abnormalities in mice with a null mutation of the common beta subunit of the receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukins 3 and 5. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:9565–9.
- Bonella F, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologia*. 2014;63, 144, 147–155.
- Bonfield TL, Russell D, Burgess S, Malur A, Kavuru MS, Thomassen MJ. Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27:481–6.
- Jouneau S, Kerjovan M, Briens E. Pulmonary alveolar proteinosis. *Rev Mal Respir*. 2014;31:975–91.
- Lin FC, Chang GD, Chern MS, Chen YC, Chang SC. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*. 2006;61:528–34.
- Lin Z, deMello DE, Wallot M, Floros J. An SP-B gene mutation responsible for SP-B deficiency in fatal congenital alveolar proteinosis: Evidence for a mutation hotspot in exon 4. *Mol Genet Metab*. 1998;64:25–35.
- Nogee LM. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Annu Rev Physiol*. 2004;66:601–23.
- Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, Catellier P, Couture C-Y, Carey BC, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: Pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1292–304.
- Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, Catellier P, Couture CY, Carey BC, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J*. 2011;37:201–4.
- Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:171.
- Hsu AP, McReynolds LJ, Holland SM. GATA2 deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:104–9.
- Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, Tabba M, Erban JK. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2014;7:127–35.
- Ben-Dov I, Segel MJ. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Clinical course and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13:513–7.
- Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Treatment options in year 2013. *Respirology*. 2013;18:82–91.
- Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2009;136:1678–81.
- Ramirez J, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: A new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med*. 1963;112:419–31.
- Perez A, Rogers RM. Enhanced alveolar clearance with chest percussion therapy and positional changes during whole-lung lavage for alveolar proteinosis. *Chest*. 2004;125:2351–6.
- Luisetti M, Kadija Z, Mariani F, Rodi G, Campo I, Trapnell BC. Therapy options in pulmonary alveolar proteinosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4:239–48.
- Rodríguez Portal JA, Rodríguez Becerra E, Sánchez Garrido A. Response to inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a patient with alveolar proteinosis. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:150–2.
- Khanjari F, Watier H, Domenech J, Asquier E, Diot P, Nakata K. GM-CSF and proteinosis. *Thorax*. 2003;58:645.
- Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1996;335:1924–5.
- Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:524–31.
- Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1143–8.
- Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol*. 2002;105:342–50.
- Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2006;130:227–37.
- Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1345–54.
- Wylam ME, Ten R, Prakash UBS, Nadrous HS, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocytemacrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2006;27:585–93.
- Tedder TF, Engel P. CD20: A regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today*. 1994;15:450–4.
- Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3151–9.
- Malur A, Kavuru MS, Marshall I. Rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis improves alveolar macrophage lipid homeostasis. *Respir Res*. 2012;13:46.
- Borrie R, Debray MP, Laine C, Aubier M, Crestani B. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2009;33:1503–6.

38. Amital A, Dux S, Shitrit D, Shpilberg O, Kramer MR. Therapeutic effectiveness of rituximab in a patient with unresponsive autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*. 2010;65:1025–6.
39. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Meziane M, Huizar I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2011;38:1361–7.
40. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, Campo I, Mariani F, Pozzi E, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2009;33:1220–2.
41. Garber B, Albores J, Wang T, Neville TH. A Plasmapheresis Protocol for Refractory Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Lung*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-014-9678-2> [Epub ahead of print].
42. Huddleston CB, Bloch JB, Sweet SC, de la Morena M, Patterson GA, Mendeloff A, et al. Lung transplantation in children. *Ann Surg*. 2002;236:270–6.
43. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest*. 1997;111:1457–8.
44. Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis*. 2006;3:149–59.
45. Robertson HE. Pulmonary alveolar proteinosis. *Can Med Assoc J*. 1965;93:980–3.
46. Happle C, Lachmann N, Škuljec J, Wetzke M, Ackermann M, Brenning S, et al. Pulmonary transplantation of macrophage progenitors as effective and long-lasting therapy for hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Transl Med*. 2014;20, 250ra113.
47. Suzuki T, Arumugam P, Sakagami T, Lachmann N, Chalk C, Sallèse A, et al. Pulmonary macrophage transplantation therapy. *Nature*. 2014 23;514:450–4.
48. Wang T, Lazar CA, Fishbein MC, Lynch JP. Pulmonary alveolar proteinosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:498–508.