



Editorial

Proteinosis alveolar: rol de los anticuerpos anti-GM-CSF

Alveolar Proteinosis: The Role of Anti-GM-CSF Antibodies

 Ana Villar^{a,b,*} y Ricardo Rojo^c
^a Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, España

^c Servicio de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España


La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una entidad infrecuente, caracterizada por un acúmulo excesivo de proteínas de surfactante y fosfolípidos en los espacios alveolares y bronquiolos terminales que, de forma paradigmática, puede provocar tanto una grave alteración en el intercambio gaseoso, con instauración de insuficiencia respiratoria progresiva, como tener una presentación clínica asintomática. Descrita por primera vez en el año 1958¹, la PAP se considera una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 0,2-0,4 casos por millón de personas/año² y una prevalencia de 3,7-6,2 casos por millón de personas/año³. Se trata de una entidad heterogénea, clasificada en 2 categorías: PAP congénita y PAP adquirida, a su vez dividida en 2 formas clínicas diferenciadas, PAP idiopática (PAPi) y PAP secundaria⁴. En todas sus formas, el sustrato fisiopatológico reside en el acúmulo de surfactante en los espacios alveolares debido a una deficiente actividad de procesamiento de este por parte de los macrófagos, bien sea por neutralización adquirida, bien por disfunción congénita del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), por mutaciones genéticas de su receptor en la superficie celular o bien, en algunos casos, por alteraciones proteicas del propio surfactante.

Los mecanismos que conducen a la disfunción de los macrófagos difieren en cada una de las formas clínicas. Así, la PAP congénita, se ha asociado con anomalías recesivas del gen que codifica las cadenas del receptor de GM-CSF α y β ⁵, y con mutaciones en los genes que codifican las proteínas del surfactante B y C⁶. Las formas secundarias se asocian a trastornos hematológicos, infecciones, o a exposición a diversas sustancias ambientales. Sin embargo, la variante idiopática (PAPi) es la forma de presentación más frecuente, suponiendo hasta un 90% de los casos de PAP⁷. Esta forma clínica, también denominada PAP autoinmune, se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-GM-CSF que bloquean la bioactividad de GM-CSF in vivo, afectando a la diferenciación terminal de los macrófagos y, como consecuencia, a su función de procesamiento del surfactante pulmonar⁷.

La detección de altos niveles de anticuerpos anti-GM-CSF a través de técnicas de ELISA en sangre periférica y en lavado broncoalveolar (LBA) se acepta ya como una herramienta útil en el diagnóstico de PAPi⁸, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%⁴, incluso en fases asintomáticas⁹. Su conocimiento ha orientado también el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para la PAPi, como la administración de esta citocina por vía exógena, como alternativa o complemento terapéutico al lavado pulmonar total (LPT).

La aplicabilidad de los anti-GM-CSF en el seguimiento y como marcador de respuesta al tratamiento está todavía en discusión. Se ha buscado también una posible correlación entre los títulos de anticuerpos anti-GM-CSF y el grado de extensión de la enfermedad, pero los estudios llevados a cabo en este sentido arrojan resultados contradictorios^{2,10,11}. A diferencia de lo que sucede con otros marcadores serológicos, no se ha evidenciado una correspondencia entre la concentración de anticuerpos anti-GM-CSF y la gravedad de la PAPi, cuantificada a través de la presencia de síntomas y descenso de la presión parcial de oxígeno. Tampoco se ha demostrado una concordancia con el deterioro de la función pulmonar ni con variaciones en otros biomarcadores séricos (antígeno carcinoembrionario, Krebs von den Lungen-6, proteína A del surfactante, proteína D del surfactante y lactato deshidrogenasa)². Sin embargo, la concentración de anticuerpos en muestras de LBA¹¹ así como el cociente de las cadenas ligeras kappa y lambda (κ/λ) de los anti-GM-CSF séricos, sí muestran asociación con el grado de hipoxemia y con los niveles de Krebs von den Lungen-6 y proteína D del surfactante¹², previamente reportados como marcadores de gravedad.

Resulta controvertida la respuesta en suero de los niveles de anticuerpos anti-GM-CSF tras el LPT, técnica terapéutica de elección para la PAP. Si bien son escasas las referencias en la literatura al respecto, Sugimoto et al.¹³, en un estudio realizado sobre 8 pacientes con PAPi sometidos a LPT, evidenciaron un descenso de los niveles séricos de Krebs von den Lungen-6, proteína A del surfactante, proteína D del surfactante y antígeno carcinoembrionario tras el LPT, sin embargo, los niveles de anticuerpos anti-GM-CSF descendieron únicamente de forma transitoria en 7 de los casos¹³. Sí se ha demostrado, en cambio, una relación entre los niveles de

* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: avillar@vhebron.net (A. Villar).

anticuerpos anti-GM-CSF en LBA y la necesidad de realización de LPT como estrategia terapéutica en algunos pacientes¹¹.

Muestra también resultados dispares la respuesta sérica de los anti-GM-CSF tras la administración de GM-CSF vía inhalada y/o subcutánea. Ohashi et al.¹⁴ determinaron los niveles de anticuerpo anti-GM-CSF en suero y LBA de pacientes con PAPI previa y posteriormente a la administración de terapia inhalada con GM-CSF, demostrando un descenso en los niveles de anticuerpos en LBA, no así en suero, tras la administración del fármaco. Objetivaron también un mayor descenso de dichos niveles en pacientes respondedores al tratamiento, que además serían aquellos que partirían de títulos de anticuerpos más elevados. No se han realizado todavía estudios de monitorización de anti-GM-CSF tras tratamiento con rituximab, ni tras trasplante pulmonar, lo que podría resultar interesante de cara a valorar precozmente una recidiva de la enfermedad en el injerto.

En nuestra opinión, con la evidencia científica disponible, si bien la determinación de anticuerpos anti GM-CSF ha demostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico de la PAPI, su implicación en el seguimiento o respuesta al tratamiento está por definir. La monitorización a largo plazo de niveles séricos de anti-GM-CSF podría aclarar su utilidad como detector precoz de recidivas y permitiría conocer, de forma individualizada para cada paciente, valores basales y puntos de corte que preceden al establecimiento de síntomas clínicos. Otros trabajos, relativos a la estandarización metodológica, como la distribución de material calibrador de referencia internacional, o los estudios sobre el posible papel inmunomodulador natural de los anticuerpos anticitocinas¹⁵ abren nuevas líneas de investigación, que permitirán entender y manejar mejor esta enfermedad.

Bibliografía

- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958;258:1123–42.
- Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. 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.
- Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:658–62.
- 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.
- Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2001;344:573–9.
- Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med.* 1999;190:875–80.
- Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods.* 2014;402:57–70.
- Yamasue M, Nureki SI, Usagawa Y, Ono T, Matsumoto H, Kan T, et al. Elevated serum anti-GM-CSF antibodies before the onset of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in a patient with sarcoidosis and systemic sclerosis. *Tohoku J Exp Med.* 2017;243:77–83.
- Inoue Y, Nakata K, Arai T, Tazawa R, Hamano E, Nukiwa T, et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology.* 2006;11Suppl:S55–60.
- 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.
- Nei T, Urano S, Itoh Y, Kitamura N, Hashimoto A, Tanaka T, et al. Light chain (kappa/lambda) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol.* 2013;149:357–64.
- Sugimoto C, Arai T, Nishiyama A, Inoue Y, Kagawa T, Akira M, et al. Multidisciplinary assessment of effects, safety and procedure of whole lung lavage for 8 patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011;49:569–76.
- Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, et al. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2012;39:777–80.
- Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Trapnell BC, Nakata K. High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and mechanisms. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21:263–73.