



## Cartas al Director

### Proteinosis alveolar pulmonar secundaria en un paciente inmunodeprimido con infección por citomegalovirus

#### *Secondary pulmonary alveolar proteinosis in an immunosuppressed patient with cytomegalovirus infection*

Sr. Director:

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad pulmonar poco frecuente, en la que se acumula material lipoproteínico en los espacios alveolares<sup>1,2</sup>. Se han descrito 3 tipos: congénita, secundaria y adquirida. La PAP secundaria se asocia a menudo con enfermedades hematológicas malignas y con inmunodeficiencia<sup>3</sup>. Describimos el caso de un paciente inmunodeprimido con PAP secundaria e infección por citomegalovirus.

Un varón de 26 años de edad acudió a nuestro centro con disnea. No presentaba fiebre, expectoración ni hemoptisis. Había recibido 7 años antes un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas por anemia resistente, y 3 años antes, un trasplante de riñón por insuficiencia renal crónica relacionada con enfermedad del injerto contra huésped de carácter crónico. En el examen, el paciente presentaba anemia, pero ninguna otra anomalía. Los datos de laboratorio incluían el recuento de leucocitos, que era de 5.230/ $\mu$ l, con un 77% de neutrófilos, un 18% de linfocitos, un de 3% monocitos y un 2% de eosinófilos. La presión arterial de oxígeno era de 58 mmHg. Las radiografías de tórax mostraban patrones reticulares bilaterales de mayor opacidad sin afectar a los ángulos costofrénicos. La tomografía computarizada de alta resolución (fig. 1) mostró áreas dispersas de atenuación en vidrio deslustrado, con superposición de



**Figura 1.** La imagen de la tomografía computarizada de alta resolución muestra atenuación en vidrio deslustrado local, con superposición de engrosamiento septal intra e interlobular (denominado patrón en empedrado).

engrosamiento septal intra e interlobular (patrón en empedrado). Dado el resultado de los estudios de imagen, se realizó un lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopia. El líquido del lavado broncoalveolar presentaba a la vista un aspecto lechoso, y microscópicamente contenía macrófagos cargados de lípidos y una gran cantidad de material positivo a la reacción del ácido peryódico de Schiff y resistente a la diastasa. Además, se encontró una concentración elevada de ADN de citomegalovirus en sus células, detectado mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Una vez confirmado el diagnóstico de PAP, se realizó un lavado pulmonar completo. El paciente experimentó una gran mejoría, por lo que se decidió que se llevaría a cabo tratamiento ambulatorio y que se programaría otro lavado pulmonar si estaba indicado. La infección por citomegalovirus se trató con fármacos antivíricos e inmunoglobulina anti-citomegalovirus.

La PAP secundaria se desarrolla en el contexto de una deficiencia funcional o de una reducción del número de macrófagos alveolares<sup>4</sup> en situaciones tales como los trastornos hematológicos (p. ej., leucemia o linfoma) o los trastornos de la inmunodeficiencia (p. ej., el sida), o bien después de un trasplante de órgano<sup>2,3</sup>. Las infecciones micobacterianas, por citomegalovirus o por *Pneumocystis jiroveci*, se han asociado asimismo a la PAP<sup>2</sup>. La PAP secundaria es también una complicación poco frecuente que ocurre de forma tardía tras un trasplante de células madre hematopoyéticas<sup>5</sup>.

En nuestro paciente, la PAP secundaria se desarrolló asociada a inmunodeficiencia y a una reactivación de citomegalovirus. La neumonía intersticial por citomegalovirus es una complicación grave en huéspedes inmunocomprometidos, como los pacientes que han recibido un trasplante. Se ha planteado que la reactivación de citomegalovirus, que afecta a los macrófagos alveolares, podría inducir la PAP<sup>6</sup>, si bien otros estudios indican que las infecciones oportunistas se solapan con una PAP ya existente<sup>2</sup>. La infección es una característica común en el curso de la PAP, pero en su modalidad secundaria no está claro si es la causa o el efecto de la infección. La tomografía computarizada de alta resolución muestra un patrón en empedrado. Aunque esta característica radiológica no es patognomónica de la PAP, es sumamente indicativa de ella. Los hallazgos radiográficos típicos de citomegalovirus (nódulos pequeños o mal definidos y consolidaciones densas) no estaban presentes en nuestro paciente, aunque no podemos descartar que la atenuación en vidrio deslustrado pudiera deberse a la infección por citomegalovirus.

En conclusión, este caso destaca la importancia de contemplar el diagnóstico de PAP como causa de infiltraciones pulmonares difusas en un paciente con inmunodepresión.

### Bibliografía

- Du EZ, Yung GL, Le DT, Masliah E, Yi ES, Friedman PJ. Severe alveolar proteinosis following chemotherapy for acute myeloid leukemia in a lung allograft recipient. *J Thorac Imaging*. 2001;16:307-9.
- Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis*. 2006;3:149-59.

3. Birsak CA, Van Rossem RN, Nijhuis-Heddes JM, Maartense E. Pulmonary alveolar proteinosis: a complication in patients with hematologic malignancy. *Neth J Med.* 2000;56:193–7.
4. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest.* 1998;114:1357–62.
5. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD, Lalani T. Imaging evaluation of pulmonary and abdominal complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Radiographics.* 2005;25:305–17.
6. Ohyashiki JH, Nagate A, Ojima T, Abe K, Yamamoto K, Ohyashiki K. Quantification of human cytomegalovirus using bronchoalveolar lavage cells in pulmonary complications associated with hematologic neoplasia. *Int J Mol Med.* 2003;11:779–83.

doi:10.1016/j.arbres.2008.05.006

Mayia Pilavaki<sup>a,\*</sup>, Christos Smias<sup>b</sup> y Panagiotis Palladas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Radiología, Hospital General G. Papanikolaou, Tesalónica, Grecia

<sup>b</sup>Departamento de Hematología, Hospital General G. Papanikolaou, Tesalónica, Grecia

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mayiapil@otenet.gr (M. Pilavaki).

### Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño como forma de inicio de acromegalia por secreción ectópica, secundaria a tumor neuroendocrino pancreático

#### *Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome at the Onset of Acromegaly Due to Ectopic Secretion by a Pancreatic Neuroendocrine Tumor*

Sr. Director:

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) es frecuente en los pacientes con acromegalia y ambas entidades se asocian de forma independiente con hipertensión y resistencia a la insulina, que aumentan la morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>. La acromegalia ectópica por exceso de producción de hormona liberadora de hormona del crecimiento es excepcional (< 1%)<sup>2</sup>, y en la literatura médica no se ha referido su asociación con SAHS. Se describe un caso de SAHS que fue la forma de inicio de una acromegalia ectópica, secundaria a un tumor neuroendocrino pancreático con metástasis hepáticas.

Varón de 40 años de edad, remitido a nuestra Unidad de Trastornos del Sueño por ronquidos, pausas ventilatorias observadas y ligera somnolencia diurna de 6 meses de evolución. Hacía 21 meses, estando asintomático, se le había detectado hipertensión arterial (220/140 mmHg), así como una lesión seudonodular en la cabeza del páncreas y 20 lesiones nodulares hepáticas; la resección de la tumoración y de una lesión hepática habían sido indicativas de tumor neuroendocrino de páncreas con metástasis hepática. Tres meses antes de nuestra consulta había iniciado tratamiento con lanreótida en gel a dosis de 120 mg/mes, tras haberle diagnosticado acromegalia secundaria a secreción ectópica por parte del tumor—factor de crecimiento similar a la insulina, tipo 1 (IGF-1): 811 µg/l; hormona del crecimiento (GH) tras sobrecarga oral de glucosa: 2,7 µg/l; hormona liberadora de GH: 1.273 pg/ml—. En la exploración física destacaban: escala de somnolencia Epworth, 9; presión arterial, 140/90 mmHg; índice de masa corporal, 28,4 kg/m<sup>2</sup>; perímetro de cuello, 43 cm; clasificación de Mallampati, clase III; estrechamiento de la vía aérea superior por hipertrofia de paladar blando, y leve prognatismo. La polisomnografía nocturna mostró una eficiencia de sueño del 86%, alteración de la arquitectura del sueño con disminución porcentual del sueño REM (2,3%) y aumento de las fases superficiales de sueño (estadio 1–2: 64%; estadio 3–4: 33,7%), índice apnea-hipopnea de 30 eventos h<sup>-1</sup>, a expensas de apneas obstructivas, índice de microdespertares de 28/h, saturación de oxígeno del 92%, índice de desaturaciones de 16/h y un 0,6% del tiempo nocturno con saturación de oxígeno inferior al 90%. En la segunda parte de la noche se realizaron ajustes progresivos de la presión

positiva continua de la vía aérea (CPAP), con corrección de la mayoría de los eventos con 7 cmH<sub>2</sub>O (fig. 1). Con el diagnóstico de SAHS en relación con acromegalia por secreción ectópica secundaria a tumor neuroendocrino metastásico, se instauró tratamiento con CPAP nasal nocturna, con buena tolerancia y cumplimiento por parte del paciente. Un año después, tras cumplir criterios de control, se retiró el tratamiento con análogos de somatostatina, y las alteraciones de la polisomnografía persistían. Cuatro años después de la valoración inicial el paciente permanece vivo y sigue en tratamiento con CPAP, aunque persisten las metástasis hepáticas.

La prevalencia de SAHS en los pacientes con acromegalia es aproximadamente del 60%, con un rango del 19 al 93% según las series<sup>3</sup>. La mayor parte de los pacientes con acromegalia y SAHS presentan apneas obstructivas, aunque se han descrito apneas centrales en un tercio de los casos, posiblemente en relación con el efecto directo sobre el centro respiratorio de las concentraciones elevadas de GH/IGF-I o un nivel alto de somatostatina<sup>4</sup>. Además, los pacientes con apneas centrales y acromegalia presentan una respuesta ventilatoria mayor a la hipoxia hiper-cápnica<sup>4</sup>. La acromegalia causa importantes alteraciones anatómicas en los tejidos blandos para y retrofaríngeos que pueden contribuir al desequilibrio de fuerzas durante la inspiración, aumentando la colapsabilidad faríngea durante el sueño<sup>5</sup>. Existe controversia acerca de la relación entre los cambios craneofaciales, la actividad hormonal de la acromegalia, el tratamiento con análogos de la somatostatina y la presencia y gravedad de la apnea<sup>3,6,7</sup>. El tratamiento de la acromegalia (cirugía, radioterapia o análogos de la somatostatina) mejora pero rara vez cura el SAHS, que persiste en los pacientes en que no se consigue frenar la GH, posiblemente por cambios irreversibles en la vía aérea superior (tejidos blandos y óseos)<sup>3</sup>. Esto lleva a la necesidad de realizar estudios de sueño para instaurar el tratamiento lo antes posible, ya que podría influir en el pronóstico, aunque no se ha demostrado que disminuya la mortalidad<sup>5</sup>. En la literatura médica no se ha descrito la asociación de SAHS con acromegalia ectópica, lo que quizá pueda atribuirse a su baja incidencia y a la excepcional supervivencia de nuestro caso. Destacamos la presencia de síntomas de apnea del sueño como manifestación inicial de acromegalia ectópica antes de su diagnóstico, así como el hecho de que, a pesar del tratamiento y control de la enfermedad de base, el paciente continúa precisando tratamiento con CPAP. Esto posiblemente guarde relación con las metástasis no extirpadas y con los cambios irreversibles de la morfología craneofacial y de partes blandas que la secreción ectópica de GH pudiera haber determinado.