

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR. ROL DE LOS ANTICUERPOS ANTI-GM-CSF

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS: ROLE OF GM-CSF ANTIBODIES

Ernst G^{1a}, Salvado A¹, Grynblat P², Tabaj G³, Garcia A^{1,4}, Cambursano VH⁵ y Young P^{1b}

Resumen

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad infrecuente caracterizada por una alteración en la depuración del surfactante pulmonar. Este proceso es dependiente del factor estimulante de colonias granulocito-monocito (GM-CSF). Aproximadamente un 90 % de los pacientes con PAP presentan anticuerpos que neutralizan este factor, impidiendo la normal homeostasis del surfactante. El tratamiento incluye la realización de lavados pulmonares totales y la administración de GM-CSF cuando los lavados fracasan. A pesar de que el dosaje de los anticuerpos séricos anti-GM-CSF podría contribuir a comprender el origen auto-inmune de la enfermedad, no es una práctica de rutina en ningún centro de salud. Presentamos una revisión sistemática de esta desafiante enfermedad.

Palabras clave: enfermedad, surfactante, pulmón, alveolo

Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare illness characterized by alterations in the normal depuration of surfactants from the alveolar space in a process dependent of the granulocyte-monocyte colony stimulating factor (GM-CSF). The most of the patients develop antibodies that neutralize this factor, avoiding the normal homeostasis of surfactants. Therapeutic options include the total lung washes and administration of GM-CSF when the washes fail. Despite the contribution related with the knowledge about of the nature of the disease, the measurement of serum antibodies anti-GM-CSF is not a routine technique. We present a systematic review of this challenging disease.

Key words: diseases, surfactants, lung, alveolar

1Hospital Británico de Buenos Aires, aServicio de Neumonología, bClínica Médica, CABA.

2Hospital María Ferrer, Servicio de Neumonología, CABA.

3Hospital Cetrángolo, Servicio de Neumonología, Buenos Aires.

4Hospital Posadas, Servicio de Neumonología y Endoscopia Respiratoria, Buenos Aires.

5Centro Dr. Lázaro Langer, Servicio de Neumonología, Hospital Rawson, Córdoba.

Dirección postal: Dra. Glenda Ernst, Servicio de Neumonología, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280

Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4304-3393

e-mail: GErnst@hbritanico.com

Introducción

La Proteinosis Alveolar Pulmonar (PAP) es una rara enfermedad cuya etiología se debe alteraciones en la homeostasis del surfactante pulmonar¹. Fue descrita por Samuel H. Rosen (1908-2000) y presenta una prevalencia de 0.36 pacientes por millón de habitantes²⁻³.

Metabolismo del surfactante pulmonar

Los surfactantes pulmonares, están constituidos en un 90% por lípidos, principalmente fosfatidilcolina y en menor cantidad fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, esfingomielina y glucolípidos⁴. El otro 10 % lo constituyen proteínas hidrofílicas (surfactantes SP-A y SP-D) e hidrofóbicas (SP-C y SP-D). Estas proteínas cumplen un importante rol tanto en el metabolismo de los surfactantes como en la respuesta inmunológica ya que son capaces de opsonizar microorganismos y activar los macrófagos alveolares⁵⁻⁶. Tanto lípidos como proteínas son sintetizados por neumocitos tipo II. Más aún, ha sido descrita la presencia de glicosaminoglicanos (GAGs) y glicoproteínas entre la subfase de los surfactantes pulmonares⁷.

Durante el normal metabolismo de los surfactantes pulmonares los fosfolípidos y glicoproteínas, una vez que son sintetizados, se ensamblan como cuerpos lamelares que son secretados hacia el espacio alveolar donde conforman estructuras de surfactantes conocidas como mielina tubular. Estos agregados de cuerpos lamelares y mielina tubular poseen propiedades tenso-activas y están sujetas a un activo recambio. De esta manera, cuando se inactivan, forman nuevamente pequeños agregados, los cuales son reutilizados por neumocitos tipo II, como fuente de precursores para la re-síntesis de nuevos surfactantes activos. Alrededor de un 30% de los surfactantes que se inactivan son fagocitados por macrófagos alveolares, proceso dependiente de GM-CSF. Un déficit en GM-CSF afecta el normal catabolismo de los surfactantes pulmonares produciendo su acumulación en el espacio alveolar. Esta acumulación reduce el espacio para el intercambio gaseoso, lo que lleva al cuadro clínico de la PAP. Los pacientes con PAP presentan una alteración en la homeostasis del surfactante pulmonar debido a una interrupción en la activación del GM-CSF con su receptor². Esto afecta otras funciones

de los macrófagos alveolares, células que poseen una ubicación privilegiada y están dotadas de un amplio repertorio de receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que le permiten censar la presencia de microorganismos y activar la producción de citoquinas y quimiocinas claves para iniciar la respuesta inflamatoria. Se ven afectadas también la expresión de receptores de PAMPs, adhesión celular, producción de sustancias microbicidas y citoquinas. De este modo, los pacientes con PAP, pueden ser más susceptibles a infecciones por estreptococos, *Pneumocystis jirovecii* entre otras infecciones.

Clasificación de la PAP de acuerdo a la etiología

La PAP se clasifica en una forma genética o hereditaria, asociada fundamentalmente a mutaciones en la cadena β del receptor de GM-CSF (CSF2RA)⁹; una forma secundaria a enfermedades hematológicas, inhalación de sustancias tóxicas o inmunosupresión¹⁰. Finalmente, la forma primaria o autoinmune, con presencia de anticuerpos dirigidos contra GM-CSF, que representa más del 90% de los casos^{11, 12} (Figura 1).



Figura 1: Formas de presentación de la PAP

Características clínicas de la PAP

La forma primaria o autoinmune ocurre más frecuentemente en adultos entre 40 y 50 años con predominio de sexo masculino¹³. Los síntomas característicos de los pacientes son disnea de esfuerzo y tos. Si bien ocasionalmente estos pacientes pueden presentar febrícula y pérdida de

peso; es característico que los pacientes sean poco sintomáticos en relación a las manifestaciones radiológicas¹⁴.

En las pruebas de función pulmonar, es característico el defecto ventilatorio restrictivo con disminución de la difusión de monóxido de carbono (DLCO)^{15,16}. Radiológicamente, se manifiesta con opacidades de tipo alveolares, bilaterales, en ocasiones con predominio perihiliar pudiendo sugerir edema pulmonar sin otros signos relacionados con insuficiencia cardíaca izquierda¹³. La tomografía computada de alta resolución (TCAR) se caracteriza por la presencia de vidrio esmerilado y engrosamiento de los septos inter e intralobulillares conformando un patrón denominado “en empedrado” (Crazy paving)¹⁷⁻¹⁸ (Figura 2).

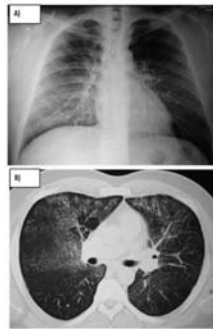


Figura 2: (A) Radiografía de Tórax (B) Tomografía de tórax de un paciente con PAP. En ambos casos se observó infiltrado intersticial difuso bilateral con distribución peri-hiliar con aumento de los septos interlobulillares mostrando un patrón en empedrado o “crazy paving”.

Para el diagnóstico puede realizarse un lavado broncoalveolar (LBA) sin necesidad de recurrir a la biopsia pulmonar. El material del LBA presenta un aspecto lechoso con gran cantidad de detrito y material acelular (Figura 3). De esta manera, el diagnóstico se basa en la combinación del cuadro clínico, la TCAR y las características del LBA. En algunas ocasiones, se incluye además la biopsia transbronquial en donde se observa la arquitectura del parénquima pulmonar conservada. El hallazgo más notable es el relleno del espacio alveolar con un material acelular granular, amorfo eosinofílico que generalmente es positivo para la tinción con ácido periódico de Schiff (PAS). Además, se encuentra hiperplasia de los neumonocitos de tipo 2 en los septos alveolares¹ (Figura 4).

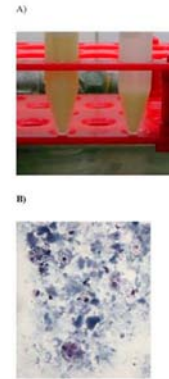


Figura 3: A) Lavado broncoalveolar de un paciente con proteinosis mostrando el aspecto lechoso y acúmulo de detrito que precipita en el fondo del tubo falcon. B) Citología del lavado pulmonar (MayGrunwald-Giemsa 400X). Se observa la presencia de material amorfo y escasa celularidad.

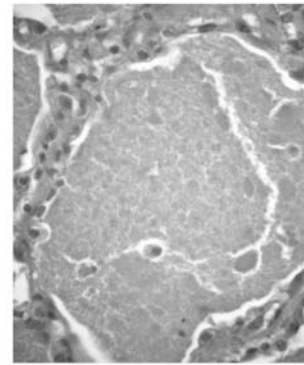


Figura 4: Biopsia pulmonar de un paciente con PAP que muestra una arquitectura preservada, con escasos signos de inflamación y la presencia de material amorfo eosinofílico granular (Tinción de PAS. Magnificación: 200X).

Tratamiento

El algoritmo terapéutico en aquellos pacientes sintomáticos incluye como primera opción la realización lavado pulmonar total (LPT)¹⁹. Cuando el LPT es exitoso produce una rápida mejoría tanto funcional como de las imágenes. Sin embargo, es común que los pacientes tengan recaídas y requieran la repetición del LPT sucesivas veces. Ha sido demostrado que los pacientes que fueron sometidos a LPT incrementaron el tiempo de supervivencia hasta 5 años en comparación con pacientes no fueron lavados².

Otra opción es la administración GM-CSF subcutáneo o inhalado. Si bien no existen estudios clínicos aleatorizados, las series de casos de pacientes tratados han mostrado resultados satisfactorios²⁰⁻²⁵. Finalmente, se han informado algunos pacientes tratados con rituximab con resul-

tados variables²⁵⁻²⁶.

Habitualmente, el tratamiento de terapia de reemplazo con GM-CSF, se realiza en forma empírica cuando los lavados pulmonares fracasan, o el paciente no tolera el procedimiento. Determinar la presencia de anticuerpos séricos anti-GM-CSF podría contribuir a confirmar la naturaleza primaria de la enfermedad. Se ha descrito previamente que estos anticuerpos serían isotipo IgG y que no existiría correlación entre la concentración de los anticuerpos y la severidad de la enfermedad, ello estaría relacionado con su afinidad o capacidad neutralizante²⁷.

Experiencia en Argentina

Recientemente ha sido publicado un estudio que incluyó 7 pacientes con diagnóstico de PAP²⁸. El mismo fue desarrollado con el objetivo de comprender la etiología de la enfermedad en relación con las posibilidades terapéuticas. La presencia de anticuerpos dirigidos contra GM-CSF en muestras de suero fue evaluada mediante un ELISA cualitativo previamente descrito²⁹. Cuatro de los pacientes resultaron positivos para estos anticuerpos. A partir de estos resultados, en los pacientes con presencia de anticuerpos se decidió adicionar al tratamiento, la terapia sustitutiva con factor estimulante de colonias. Ante la falta de acceso al GM-CSF en nuestro país, se decidió tratarlos con G-CSF. Tres de los pacientes positivos para GM-GSF recibieron 300µg/día de r-metHuG-CSF en forma intradérmica durante tres meses. En dos de los mismos se observó que este tratamiento contribuyó a extender los tiempos entre cada lavado pulmonar. No existen otros casos reportados donde los pacientes con PAP reciban tratamiento con G-CSF y a pesar de que los hallazgos fueron satisfactorios, no se pueden sacar conclusiones acerca de su utilidad ya que no se trató de un estudio clínico comparativo.

Los factores estimulantes de colonias, son glicoproteínas que estimulan la proliferación, diferenciación y activación de células hematopoyéticas mediante la unión a receptores específicos de la superficie celular. Se ha descrito que el GM-CSF actúa en etapas anteriores de la hematopoyesis que el G-CSF. GM-CSF afecta principalmente a la proliferación, diferenciación y activación de granulocitos y macrófagos, mientras que el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF)

participa en la producción de neutrófilos en la médula ósea³⁰⁻³¹. En los pacientes con PAP que recibieron G-CSF, posiblemente el tratamiento no haya promovido la activación de los macrófagos alveolares, sin embargo la mejoría podría deberse a una neutralización de los anticuerpos anti-GM-CSF debido a la homología entre estas dos moléculas.

Otro paciente recientemente reportado debutó con nocardiosis cerebral que resolvió con 6 meses de tratamiento con trimetoprimasulfametoxazol y amoxicilina. Dicho paciente luego de 18 meses de disnea de esfuerzo e hipoxemia, es diagnosticado de PPA. Si bien no se realizó el dosaje de autoanticuerpos, el paciente mejoró con la realización de un lavado pulmonar total, no requiriendo la administración de factor estimulante de colonias³².

Evolución y pronóstico

El pronóstico a largo plazo de la PAP es incierto, sin embargo las series de casos demostraron que algunos pacientes evolucionaron de manera estable. Más aún, algunos de ellos presentaron mejoría sin mediar tratamiento alguno¹². Algunos reportes han descrito tasas de supervivencia del 65-75% luego de 5 a 10 años del diagnóstico²¹.

En la experiencia en Argentina, reportada recientemente, se observó que en dos tratados con G-CSF los tiempos entre cada LPT fueron más prolongados. Uno de ellos fue sometido a un trasplante bi-pulmonar con buena evolución. Del resto de los pacientes sólo uno falleció mientras que el resto evoluciona en forma favorable o estable siendo controlados en forma ambulatoria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Referencias

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-42.
2. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.
3. Xu Z, Jing J, Wang H, Xu F, Wang J. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases. *Respirology* 2009; 14: 761-6.

4. vanGolde LMG, Batenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspect and functional significance. *Physiol Rev* 1988; 68: 374-455.
5. McNeely TB, Coonrod JD. Aggregation and opsonization of type A but not type B Hemophilus influenzae by surfactant protein A. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 114-22.
6. Crouch EC. Collectins and pulmonary host defense. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 177-201.
7. Bray B.A. Hyaluronan in the pulmonary alveolus. *J Theor Biol* 2001; 210: 121-30.
8. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39.
9. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Care Med* 2010; 182: 1292-1304.
10. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J* 2011; 37: 465-8.
11. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, 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.
12. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristic of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62.
13. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest* 1998; 114(5): 1357-62.
14. Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 98-107.
15. Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, et al. Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax* 2003; 3: 252-7.
16. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658-62.
17. Preger L. Pulmonary alveolar proteinosis. *Radiology* 1969; 92: 1291-5.
18. Tabaj G, Enghelmayer JI, Ernst G, et al. Proteinosis alveolar pulmonar: Una puesta al día. *RAMR* 2014; 282-8.
19. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. *Respirology* 2013; 1: 82-91.
20. 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.
21. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524-31.
22. 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.
23. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue 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.
24. Valdés L, Pose A, Álvarez D, Ventura M. GM-CSF: una alternativa terapéutica al lavado bronquiolo-alveolar en el tratamiento de la proteinosis alveolar. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 117.
25. Malur A, Kavuru MS, Marshall I, et al. Rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis improves alveolar macrophages lipid homeostasis. *Respir Res* 2012; 14: 13-46.
26. Borie R, Debray MP, Laine C, Aubier M, Crestani B. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Resp J* 2009; 33: 1503-6.
27. Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997; 111: 989-95.
28. Ernst G, Caro F, Botto HA, Young P. Pulmonary alveolar proteinosis: Analysis of 7 cases. *Med Clin (Barc)*, 2016 (doi: 10.1016/j.medcli.2016.01.004).
29. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD 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.
30. Dührsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannonakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988; 72: 2074-81.
31. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol* 2015; 195: 1341-9.
32. Cambursano VH, Langer MD, Cazaux A, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: report of two cases and review of the literature. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2008;65(1):23-31.