

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR ASOCIADA A TERAPIA ANTIDEPRESIVA

Luis M. Domínguez Juncal^a, Sonia Ruanova Suárez^b, Teresa Chouciño Fernández^b y Fernando Molina Nieto^c
Servicio de Neumología^a, Servicio de Medicina Interna^b. Hospital Juan Canalejo . A Coruña
Servicio de Neumología^c. Hospital Comarcal de Monforte de Lemos

Resumen

La Proteinosis Alveolar Pulmonar (PAP) es una rara enfermedad que afecta a los pulmones de forma difusa y se caracteriza por el depósito en los alvéolos de un material proteináceo rico en fosfolípidos y PAS positivo. Más del 90% de las PAP son adquiridas y de etiología desconocida. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló una PAP mientras realizaba tratamiento antidepresivo con fluvoxamina.

PALABRAS CLAVE

Proteinosis alveolar pulmonar. Fluvoxamina.

Correspondencia:

Consultas Externas de Neumología. Hospital Abente y Lago
C/ Sir John Moore. 15001 A Coruña
e-mail: LuisDominguez@canalejo.org

Introducción

La Proteinosis Alveolar Pulmonar (PAP) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la acumulación progresiva en el espacio alveolar de un material lipoproteináceo acelular que se tiñe con ácido periódico de Schiff (PAS positivo). La incidencia anual estimada es de 0'36 y la prevalencia es de 0'37 casos por 100.000 habitantes¹⁻³. Se reconocen tres variantes de la enfermedad: congénita, secundaria y adquirida (o idiopática). Más del 90% de las PAP son de tipo idiopático. El tipo secundario puede asociarse con infecciones, exposición a la inhalación de productos químicos y minerales (aluminio y sílice) y trastornos hematológicos (leucemia).

Presentamos un caso de PAP en una paciente que realizaba un tratamiento antidepresivo y que se resolvió tras la retirada del fármaco.

Observación clínica

Mujer de 49 años de edad, exfumadora desde hacía 14 años (34 paquetes/año). Profesora de instituto. Antece-

dente de carcinoma de mama derecha (T1N0M0) en 1996 tratada quirúrgicamente, sin radioterapia ni quimioterapia posterior. Diagnosticada de síndrome depresivo, realizaba tratamiento con Fluvoxamina a dosis de 150 mg/día desde hacía más de un año. Consultó por historia de varias semanas de evolución de tos, expectoración blanquecina y disnea progresiva en grado 2 de MRC.

En la exploración física estaba afebril, con una frecuencia respiratoria de 20 resp/minuto. La auscultación pulmonar mostraba crepitantes teleinspiratorios de predominio en campo inferior izquierdo. No tenía acropaquias.

La analítica sanguínea mostraba un hemograma y bioquímica normales. Las cifras de LDH, enzima conversora de angiotensina (ECA) y marcadores tumorales (CEA y Ca15.3) eran normales. HIV negativo.

La radiografía simple de tórax evidenció un infiltrado alveolo-intersticial bilateral (Figura 1). La Tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) mostró un patrón crazy-paving con predominio perihiliar (Figura2).

La gasometría arterial basal (FiO₂ de 21%): pO₂ 88 mmHg, pCO₂ 33 mmHg y pH de 7,39. La exploración funcional respiratoria fue normal: FVC 3390 ml(119%), FEV₁ 2940 ml (121%); FEV₁/FVC 86, DLCO 80%.

Se le realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial (BTB). El BAL mostró un líquido de aspecto blanquecino que fue negativo para micobacterias, hongos y gérmenes oportunistas. La BTB mostró un tejido pulmonar con arquitectura general conservada, sin evidencia de infiltración tumoral, y relleno de los alvéolos por un material eosinófilo grumoso acelular PAS positivo, lo que confirmó el diagnóstico de PAP.

Dado que no existía insuficiencia respiratoria no se realizó lavado pulmonar total (LPT). Se suspendió la fluvoxamina con buena evolución clínica y radiológica y resolución total de los infiltrados pulmonares, en un control radiológico realizado a los 3 meses.

Discusión

La fluvoxamina es un fármaco antidepresivo que forma parte del grupo de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) junto a la fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram. En la actualidad es el grupo de antidepresivos de mayor prescripción a nivel mundial.

Figura 1. Patrón alveolointersticial bilateral, en “alas de mariposa”.



Figura 2. Opacidades bilaterales en vidrio deslustrado y patrón crazy-paving.



Algunos compuestos catiónicos anfifílicos pueden inducir fosfolipidosis, un trastorno que se caracteriza por acúmulo de fosfolípidos en diferentes tipos celulares o a nivel alveolar. Entre estos fármacos se encuentran la clorpromazina, amiodarona, imipramina, propranolol y fluoxetina⁴. Con este último se ha descrito también el desarrollo de neumonitis intersticial y neumonitis por hipersensibilidad^{5,6}.

En la literatura revisada por nosotros en Medline (1966-2005) no hemos encontrado descrito ningún caso de afectación pulmonar por fluvoxamina. (palabras clave de búsqueda: fluvoxamine, phospholipidosis, alveolar proteinosis, lung disease, pulmonary disease).

Aunque existe una forma congénita de PAP que se transmite de forma autosómica recesiva, más del 90% de los casos son adquiridas y de etiología desconocida. Las formas secundarias (entre 5-10% de los casos de PAP) se asocian a enfermedades neoplásicas (generalmente hematológicas), inmunodeficiencias o exposición ambiental a polvo inorgánico^{1,3}. La presentación clínica de la PAP es variada e inespecífica, siendo los síntomas más frecuentes la tos seca y la disnea progresiva.

Algunos pacientes no presentan sintomatología hasta que desarrollan infecciones sobreañadidas, generalmente por gérmenes inusuales como *Aspergillus* sp., *Nocardia* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Micobacterium* sp., *Pneumocitis carinii* y algunos virus¹.

La mayoría de los pacientes con PAP presentan cifras elevadas de LDH así como de algunos marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CEA), que pueden ser útiles como indicadores de severidad. En nuestra paciente las cifras de estos dos marcadores eran normales.

La PAP es una enfermedad en la que se ve alterada la homeostasis del surfactante, debido probablemente a un defecto en la capacidad de aclaración del mismo por parte de los macrófagos alveolares. Se ha demostrado que una alta proporción de pacientes con PAP tiene títulos elevados de un anticuerpo contra el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en plasma, de modo que se ha propuesto que el mecanismo de la enfermedad sería una interferencia en la regulación del recambio de lipoproteína alveolar por el GM-CSF que resulta en la acumulación masiva de material tipo surfactante en el espacio alveolar^{7,8}.

La historia natural de la PAP es variable, habiéndose descrito resolución espontánea hasta en el 25% de los casos¹. Sin embargo, se acepta la indicación de tratamiento cuando el paciente experimenta limitación en su calidad de vida por disnea y/o insuficiencia respiratoria.

En la actualidad, el LPT se acepta como el tratamiento más efectivo^{9,10}, aunque el tratamiento con GM-CSF puede ser útil en los pacientes que no responden al LPT^{11,12}.

En las PAP secundarias, el tratamiento debe dirigirse hacia el proceso causante¹. En nuestra paciente la PAP se resolvió espontáneamente al suspender la fluvoxamina, por lo que consideramos que puede existir una causa- efecto con este fármaco.

Bibliografía

1. Seymour JF, Presnill JJ. *Pulmonary Alveolar Proteinosis. Progress in the first 44 years. State of the art.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-235.
2. Trapnell BC, Whisett JA, Nakata K. *Pulmonary Alveolar Proteinosis. Mechanism of disease.* N Engl J Med 2003; 349: 2527-39.
3. Presnill JJ, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. *Pulmonary Alveolar Proteinosis.* Clin Chest Med 2004; 25 (3): 593-613.
4. Halliwell WH. *Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis.* Toxicol Pathol 1997; 25(1): 53-60.
5. González-Rothi RJ, Zander DS, Ros PR. *Fluoxetine hydrochloride (Prozac)-induced pulmonary disease.* Chest 1995; 107: 1763-65.
6. Vandezande LM, Lamblin C, Wallaert B. *Interstitial lung disease linked to fluoxetine.* Rev Mal Respir 1997; 14(4): 327-9.
7. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J y cols. *Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte-macrophage colony stimulating factor.* J Exp Med 1999; 190: 875-880.
8. Carraway MS, Ghio AJ, Carter JD, Piantadasi CA. *Detection of GM-CSF in patients with Pulmonary Alveolar Proteinosis.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1294-9.
9. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G y cols. *Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis.* Eur Respir J 2004; 23: 526-531.
10. Montero C, Souto A, Vereá H. *Tratamiento actual de la proteinosis alveolar idiopática.* Pneuma 2005; 1: 24-28.
11. Seymour JF, Presnill JJ, Schoch OD y cols. *Therapeutic efficacy of GM-CSF in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 524-31.
12. Valdés L, Pose A, Alvarez D, Ventura M. *GM-CSF: una alternativa al lavado broncoalveolar en el tratamiento de la proteinosis alveolar.* Med Clin (Barc) 2003; 120(3) : 117.