

Caso Clínico

Proteinosis alveolar pulmonar y lesión pulmonar inducida por uso de cigarrillo o vapeador electrónico (EVALI)


Pulmonary alveolar proteinosis and lung injury induced by the use of electronic cigarettes or vapers (EVALI)

Adid Aluán¹ 

Lourdes González¹ 


Diego Martín Benítez Rojas¹ 


Gilberto Chaparro¹ 

José Rodríguez¹ 

Domingo Pérez Bejarano¹ 

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital General de Luque, Servicio de Neumología y Endoscopia Respiratoria. Luque, Paraguay.

Editor responsable: Ángel Ricardo Rolón . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay.

Revisor 1: Gerardo Manuel Hasin Paciello . Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.


Revisor 2: Carla Ferreira. Centro Integral de Rehabilitación. Asunción, Paraguay.

RESUMEN

La proteinosis alveolar pulmonar es una enfermedad difusa que se debe a la acumulación de surfactante en los alveolos y que puede causar disnea y de manera progresiva llegar a fallo respiratorio. Aunque generalmente es de etiología inmunitaria, existen casos secundarios y congénitos.

Autor de Correspondencia: Domingo Pérez Bejarano. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Hospital General de Luque. Servicio de Neumología y Endoscopia Respiratoria. Luque-Paraguay. Correo electrónico: domineumo@yahoo.com

Artículo recibido: 13 de diciembre de 2022. **Artículo aprobado:** 08 de marzo de 2023

 Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

Como citar este artículo: Pérez Bejarano D, Aluán A, González L, Benítez Rojas DM, Chaparro G, Rodríguez J. Proteinosis alveolar pulmonar y lesión pulmonar inducida por uso de cigarrillo o vapeador electrónico (EVALI). Rev. Nac. (Itauguá). 2023;15(1):059-067.

La lesión pulmonar inducida por uso de cigarrillo electrónico (EVALI) es una entidad descrita recientemente y tiene múltiples expresiones clínicas e histopatológicas, entre las cuales solo un par de reportes presentan a la proteinosis alveolar pulmonar como parte del espectro. Describimos el caso clínico y el manejo de un individuo y analizamos los posibles mecanismos celulares que podrían generar esta asociación.

Palabras clave: proteinosis alveolar pulmonar, cigarrillos electrónicos, vapeadores, EVALI, lavado pulmonar, lavado broncoalveolar, injuria pulmonar aguda

ABSTRACT

Pulmonary alveolar proteinosis is a diffuse disease due to the accumulation of surfactant in the alveoli that can cause dyspnea and progressively lead to respiratory failure. Although it is usually of immune etiology, there are secondary and congenital cases. E-cigarette induced lung injury (EVALI) is a recently described entity and has multiple clinical and histopathological expressions, among which only a couple of reports present pulmonary alveolar proteinosis as part of the spectrum. We describe the clinical case and management of one young man and analyze the possible cellular mechanisms that could generate this association.

Keywords: Pulmonary alveolar proteinosis, electronic cigarettes, vaping, EVALI, lung lavage, bronchoalveolar lavage, acute lung injury

INTRODUCCIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad difusa definida por la progresiva acumulación de surfactante en los alvéolos ⁽¹⁾. Es una entidad rara que se presenta en tres formas: primaria (PAP autoinmune y hereditaria), secundaria (desordenes hematológicos, tumores malignos, síndromes de inmunodeficiencia, síndromes inflamatorios crónicos, infecciones crónicas, mutaciones de los fagocitos mononucleares y síndromes de inhalación tóxica) y congénita (mutaciones en las proteínas de surfactantes, en el transportador de lípidos y en el desarrollo pulmonar)⁽²⁾. La forma más frecuente es la autoinmune, antiguamente denominada idiopática, que ocurre debido a autoanticuerpos contra el factor de formadores de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)⁽³⁾. Por otro lado, la lesión pulmonar asociada a uso de vapeo o cigarrillos electrónicos (EVALI) es una entidad descrita recientemente (2019) para la cual, la CDC ha establecido ciertos criterios: a) antecedentes de uso de cigarrillo electrónico o vapeo en los 90 días previos; b) síntomas respiratorios (disnea, tos, dolor torácico, dolor pleurítico o hemoptisis), gastrointestinales (nausea, vómito, diarrea

o dolor abdominal) o sistémicos (fiebre, taquicardia o taquipnea) y hallazgos radiológicos sugestivos⁽⁴⁾. Hasta el 2020 se han reportado 2558 internaciones y 60 casos fatales por EVALI, siendo la mayoría hombres > 35 años con exposición diaria⁽⁵⁾. La EVALI representa más bien un espectro amplio de enfermedades que oscila desde neumonitis leves hasta el síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) y algunos autores la catalogan como una neumonitis química que puede manifestarse como neumonía organizante, neumonitis fibrinosa aguda, neumonía eosinofílica y daño alveolar difuso al examen microscópico⁽⁶⁾. La evolución es variable y es llamativa la frecuencia de reinternaciones (2,7%) al 4to día en promedio (rango 2-20 días) con una tasa considerable de mortalidad (13,5%)⁽⁷⁾.

Solo unos pocos reportes académicos mencionan a la PAP como expresión de EVALI. En este trabajo presentamos las características clínicas y terapéuticas de un paciente en el cual la confirmación diagnóstica de la enfermedad pulmonar difusa severa se asocia al antecedente de exposición así como también se exploran los potenciales mecanismos de esta entidad.

PRESENTACION DEL CASO

Varón de 24 años, sin comorbilidades, que consulta por disnea progresiva y pérdida de peso gradual (10 kg aproximadamente) de 14 meses de evolución, acompañado de tos ocasional y expectoración blanquecina espesa. Niega fiebre. Desde hace 2 meses disnea de reposo y uso de oxígeno domiciliar.

Antecedentes: refiere haber compartido dispositivo vapedor ajeno en ocasiones. Inmunización (dos dosis de vacunas anti SARS-COV2 y una anti influenza). Relata dos internaciones previas: una en nuestro hospital donde se realiza estudios moleculares en búsqueda de afección respiratoria por gérmenes (ADN de *Streptococcus pneumoniae* detectable en esputo que se consideró contaminante, negativo para *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*). Hisopado Nasofaríngeo negativo para SARS-COV2. Alta sin diagnóstico específico y con referencias de lavado pulmonar con 4 lts de suero fisiológico que induce mejoría parcial. Otra hospitalización reciente durante 15 días por sospecha de neumonía adquirida en la comunidad (COVID-19 negativo), sin identificación de germen causal. Uso de ATB y alta con mejoría parcial. Realiza una consulta por primera vez a Consultorio de Neumología del Hospital General de Luque, muy disneico. **Signos vitales:** frecuencia cardíaca 110x/min; frecuencia respiratoria 24x/min; Sat O₂: 85 % (prueba sentarse-levantarse). **Examen físico:** Acropaquia y signo de Schamroth (Figura 1a). Tiraje intercostal y crepitantes bilaterales. **Datos laboratoriales:** Leucocitos 9960/mm³ (neutrófilos 74 %, linfocitos 14 %), PCR: 18,6mg/L (nl<5), gasometría paO₂:71,7torr, paCO₂:39torr, SatO₂: 94 %. **Radiografía y**

tomografía computarizada de alta resolución de tórax (TACAR) (Figura 1b y 1e); **Ecocardiografía:** No hipertensión pulmonar. **Broncoscopia:** árbol bronquial normal y lavado broncoalveolar (BAL) de aspecto lechoso (Figura 1c) que resulta positivo a la tinción de ácidoperyodico de Schiff (PAS) y negativo para cultivo de micobacterias, hongos, nocardia y gérmenes comunes. **Diagnóstico final:** Proteinosis Alveolar Pulmonar. **Planificación terapéutica:** Lavado Pulmonar total en quirófano. **Manejo:** Intubación con tubo orotraqueal de doble lumen y anestesia general. Lavado pulmonar unilateral: con 16 lt infundidos (Figura 1d). Durante todo el procedimiento: ventilación unipulmonar con modalidad asistida controlada, volumen tidal de 250mL, PEEP 5cmH₂O, FiO₂ de 100% y frecuencia respiratoria de 14, resultando en presión pico de 40-45 cmH₂O y SatO₂ 88-96%. Por hipotensión y valores de capnografía se decide detener el procedimiento. Es llevado a UCIA donde se constata síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, edema agudo de pulmón e hipotensión. Es extubado después de 4 días de ARM constatándose notable mejoría clínica y radiológica (Figura 1f). Paciente va a domicilio donde día tras día refiere mejoría pudiendo desempeñar actividades diarias con SatO₂ 95% a aire ambiente al 5to día de alta. Se planifica lavado pulmonar del lado izquierdo en siguientes semanas.

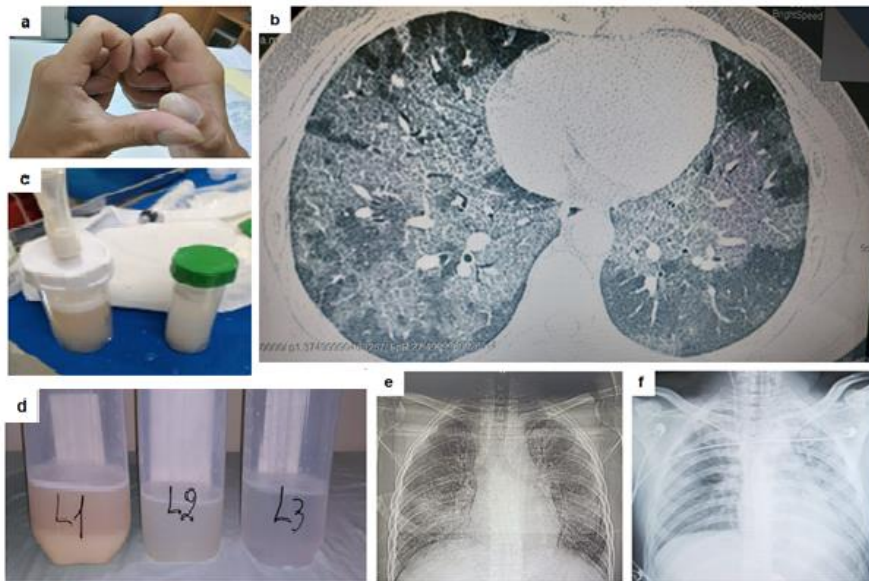


Figura 1. a. Acropaquia y signo de Schamroth (ausencia del espacio con forma de diamante al confrontar las uñas de dedos de la mano); b. TACAR de tórax que muestra opacidades en vidrio esmerilado bilaterales y espesamiento de septos interlobulares (patrón de empedrado o “crazy paving”); c. Aspecto lechoso del lavado broncoalveolar; d. Características secuenciales de muestras de líquido intrapulmonar obtenido posterior a infusión de alícuotas de suero fisiológico, notándose líquido con depósito grumoso y sobrenadante francamente turbio en el primer frasco (L1) que se va aclarando en los siguientes recipientes; e. Radiograma torácico previa a lavado pulmonar que denota opacidades bilaterales a predominio de campos medios; f-Radiografía torácica (UCIA) realizada 2 días después de terapéutica notándose mejoría del pulmón tratado.

DISCUSIÓN

Hemos encontrado apenas dos reportes sobre PAP asociados a antecedentes de uso de cigarrillos electrónicos. El primero menciona a una joven que consulta por historia de 10 días de disnea progresiva y tos con antecedentes de vapeodiarario intenso durante un año (THC y en ocasiones contenido incierto). Pese a compromiso pulmonar severo e hipoxemia, la paciente respondió favorablemente a tratamiento con esteroides sin necesidad de lavado pulmonar ⁽⁸⁾. El segundo caso reporta un adulto fumador (10 cajas /año), que refería vapear ocasionalmente y que consulta por disnea progresiva e hipoxemia. El lavado broncoalveolar demostró niveles detectables de vitamina E. La falta de respuesta a tratamiento con esteroides llevó a lavado pulmonar luego del cual se consigue una dramática mejoría ⁽⁹⁾.

Debemos abordar algunos tópicos relativos a nuestro reporte. Existen relatos sobre PAP exacerbada por episodio de COVID-19 ⁽¹⁰⁾, pero como los resultados laboratoriales del paciente aquí presentado no han demostrado infección por SARS-CoV-2 sumado al antecedente de inmunización, esta asociación nos parece improbable. En varios reportes, las infecciones se proyectan más como un epifenómeno a la PAP más que un agente causal ^(11,12). Será que en realidad existe más bien una predisposición individual que hace emerger la PAP ante un disparador? El otro aspecto PAP como expresión de EVALI es el incierto tiempo de exposición agente de inhalación. No obstante, es apenas una pretensión requerir el uso prolongado de una sustancia para generar lesiones pulmonares, graves. Glynos y cols reportan en modelos animales, que solo bastan tres días de exposición a cigarrillos electrónicos para corroborar un aumento en el recuento celular y macrófagico total, siendo de mayor intensidad que el evocado por humo de cigarrillo convencional ⁽¹³⁾. La intensidad de esta respuesta es diferente en animales de diferentes sexos, invocando así una variable condicionante ⁽¹⁴⁾. Desconocemos estudios masivos en el Paraguay que hayan analizado los agentes de inhalación en este grupo de dispositivos. Entonces, cuando se argumenta la variable tiempo de exposición, el caos se estructura cuando nos preguntamos: exposición a qué?. Otro ítem a considerar es la premisa epidemiológica: la PAP primaria suele darse en quinta década (en las autoinmunes) o entre los 5-8 años (en las hereditarias) ⁽²⁾. La EVALI acomete en media a los 22 años ⁽⁴⁾.

Uno de los diagnósticos diferenciales inmediatos es la neumonía lipoidea que puede presentarse con patrón de empedrado (crazy paving) a la TACAR torácica en adultos pero la tinción PAS del BAL aleja esta alternativa ^(15,16). Descartadas otras causas de infecciosas (*Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*, y virus), también se debe pensar en entidades como desórdenes hematopoyéticos, desregulación inmune, inhalación ocupacional de partículas, y exposición a medicamentos ⁽³⁾.

Los cigarrillos electrónicos son artefactos que permiten inhalar vapores que resultan del calentamiento de un líquido y sus efectos nocivos sobre la salud podrían derivarse de su misma estructura: a) el dispositivo en sí consiste en baterías recargables, cables conductores, atomizadores, mechas de fibras de vidrio y sitios de soldaduras capaces de originar explosiones y destrucción tisular⁽¹⁷⁾; b) líquido del cartucho que puede contener nicotina, propilenglicol, glicerol, tetrahidrocannabinol o THC, mentol, ácido butírico, cinamato de metilo, aldehído c18 o gamma nonalactona, benzaldehído, diacetil, acetil-pirazina, acroleína, formaldehído y acetato de vitamina E⁽¹⁸⁾; c) aerosol resultante que contiene los productos calentados del líquido ya citado a más de acetamida, cobre, arsénico, níquel, cromo, plomo, plata y partículas de silicato⁽¹⁹⁾.

Los agentes sospechosos relacionados a la EVALI son el propilenglicol, el acetato de vitamina E y algunos metales (arsénico y plomo)⁽²⁰⁾. Se destaca al acetato de vitamina E, constatada su presencia en dispositivos analizados así como en muestras de líquido pulmonar⁽²¹⁾. Sin embargo, es probable que aun sin la exposición a THC, acetato de vitamina E ni nicotina, puedan producirse lesiones pulmonares que incluyen espesamiento de la pared alveolar con focos de inflamación, congestión vascular, obliteración de espacios alveolares, acumulo de fibrina en bronquios y tapones de moco debido al calentamiento de aleaciones de níquel y cromo (presentes en algunos cigarrillos electrónicos)⁽²²⁾. Tal vez la PAP como EVALI, emule este mecanismo pues al comparar los efectos del humo de cigarrillo convencional versus propilenglicol y glicerina vegetal vaporizadas, se constata alteración en homeostasis de los lípidos pulmonares en los macrófagos alveolares (que acaban conteniendo fosfolípidos aberrantes) y en las células epiteliales (que aumentan su contenido de fosfolípidos asociados a surfactante).⁽²³⁾.

La respuesta terapéutica de la PAP es variable. Se describen casos de resolución espontánea o respuestas parciales a tratamiento con esteroides, rituximab o plasmaféresis. Sin embargo los mejores desenlaces se logran utilizando el lavado pulmonar total y el uso inhalatorio del GM-CSF (molgramostim), fármaco muy costoso^(2,3). Aún en vigencia de investigación y tratamiento, el paciente presentado aquí demostró una mejoría sustancial con el lavado y creemos que representa un tipo de EVALI, entidad que actualmente es subvalorada ya que se reportan solo las formas más severas⁽²⁴⁾.

CONCLUSIÓN

La PAP es una enfermedad infrecuente resultante de una anormal homeostasis del surfactante que genera acumulación de material lipoproteínico en los alveolos. Entre varias causas adscritas solo un par de publicaciones menciona al daño por cigarrillos electrónico. Creemos que este reporte constituye el primer caso de PAP y EVALI en nuestro país.

Conflicto de interés

Ninguno

Fuente de financiación

Ninguna

Declaración de contribución de autores:

Todos los autores han contribuido en la elaboración del caso clínico, en la revisión bibliográfica y la aprobación para su publicación.

REFERENCIAS

1. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;15;166(2):215-35. doi: 10.1164/rccm.2109105
2. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;7;5(1):16. doi: 10.1038/s41572-019-0066-3.
3. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Yy, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):554-565. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30043-2.
4. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH, Kiernan EA, Layer M, Cates JE, *et al.* Update: Interim Guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury - United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(41):919-927. doi: 10.15585/mmwr.mm6841e3
5. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore P, Armatas C, Byers P, *et al.* Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;23;382(17):1589-1598. doi: 10.1056/NEJMoa1915314
6. Butt Y, Smith M, Tazelaar H, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ, *et al.* Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med.* 2019; 381(18):1780-1781. doi:10.1056/nejmc191306
7. Mikosz CA, Danielson M, Anderson KN, Pollack LA, Currie DW, Njai R, *et al.* Characteristics of patients experiencing rehospitalization or death after hospital discharge in a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;68(5152):1183-1188. doi: 10.15585/mmwr.mm685152e1
8. Israel AK, Velez MJ, Staicu SA, Ambrosini R, McGraw M, Agrawal T. A Unique case of secondary pulmonary alveolar proteinosis after e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):890-893. doi: 10.1164/rccm.202002-0252LE

9. Chua TH, Takano A, Yao YJ, Chow SY, Devanand A, Kiang Tay Ch. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis with a history of vaping and vitamin E-positive bronchoalveolar lavage. *Respirol Case Rep.* 2021;9(11):e0864. doi: 10.1002/rcr2.864.
10. Bote SM, Herrera Morueco MA, Arias Arcos B, García Lopez J, Lopez-Muñiz Ballesteros MB. Alveolar Proteinosis in COVID-19: clinical case. *Case Rep Pulmonol.* 2022;2022:1842566. doi: 10.1155/2022/1842566
11. Sánchez-Cuéllar S, García-Pérez FJ, Reina MT. Infección por *Streptococcus pneumoniae*, causa o consecuencia de proteinosis alveolar? *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(11):645-6. doi: 10.1157/13128332
12. Albogami SM, Touman AA. Viral pneumonia and pulmonary alveolar proteinosis: the cause and the effect, case report. *AME Case Rep.* 2019;3:41. doi: 10.21037/acr.2019.09.04
13. Glynos C, Bibli SI, Katsaounou P, Pavlidou A, Magkou C, Karavana V, *et al.* Comparison of the effects of e-cigarette vapor with cigarette smoke on lung function and inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 315(5):L662-L672. doi: 10.1152/ajplung.00389.2017
14. Wang Q, Khan NA, Muthumalage T, Lawyer GR, McDonough SR, Chuang TD, *et al.* Dysregulated repair and inflammatory responses by e-cigarette-derived inhaled nicotine and humectant propylene glycol in a sex-dependent manner in mouse lung. *FASEB Bioadv.* 2019;1(10):609-623. doi: 10.1096/fba.2019-00048.
15. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochegger B. Exogenous lipid pneumonia. Clinical and radiological manifestations. *Respir Med.* 2011;105(5):659-66. doi: 10.1016/j.rmed.2010.12.001
16. Lauque D, Dongay G, Levade T, Caratero C, Carles P. Bronchoalveolar lavage in liquid paraffin pneumonitis. *Chest.* 1990; 98(5):1149-55. doi: 10.1378/chest.98.5.1149.
17. Katz M, Russell K. Injury from E-Cigarette Explosion. *N Engl J Med.* 2019;380:2460. doi: 10.1056/NEJMicm1813769
18. Kulhanek A, Baptistova A. Chemical Composition of Electronic Cigarette E-Liquids: Overview of Current Evidence of Toxicity. *Adiktologie,* 2020;20(3–4), 137–144; doi 10.35198/01-2020-002-0007
19. Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res.* 2021;22(1):151. doi: 10.1186/s12931-021-01737-5.
20. Roman S, Millet C, Geris S, Manickam R, Mechineni A. Crazy vaping and crazy-paving, a case of E-Cigarette/Vaping-Associated lung injury (EVALI) with chest CT showing crazy-paving pattern. *Radiol Case Rep.* 2021;16(11):3208-3212. doi: 10.1016/j.radcr.2021.07.058

21. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG y cols. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. N Engl J Med. 2020;382(8):697-705. doi: 10.1056/NEJMoa1916433.
22. Kleinman MT, Arechavala RJ, Herman D, Shi J, Hasen I, Ting A, *et al.* E-cigarette or vaping product use-associated lung injury produced in an animal model from electronic cigarette vapor exposure without Tetrahydrocannabinol or Vitamin E Oil. J Am Heart Assoc. 2020;9(18):e017368. doi: 10.1161/JAHA.120.017368
23. Madison MC, Landers CT, Gu BH, Chang CY, Tung HY, You R, *et al.* Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. J Clin Invest. 2019;129(10):4290-4304. doi: 10.1172/JCI128531
24. Casey AM, Muise ED, Crotty-Alexander LE. Vaping and e-cigarette use. Mysterious lung manifestations and an epidemic. Curr Opin Immunol. 2020;66:143-150. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.003