

Neumonía lipídica endógena en 2 gatos de raza Persa

En este trabajo se describen dos casos de neumonía lipídica endógena en dos gatos de raza persa. En ambos se llegó al diagnóstico por necropsia. Los dos casos presentaban un patrón mixto en la exploración radiológica compatible con neumonía. Se describen los tratamientos aplicados y se discute el diagnóstico y tratamientos de elección, así como nuevas terapias utilizadas en la especie humana que podrían aplicarse en la especie felina.

Palabras clave: Neumonía lipídica endógena, neumonía felina, gato Persa
Clin. Vet. Peq. Anim., 26 (3): 249-254, 2006



Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Biblioteques

Biblioteca de Veterinària

A. Avellaneda, A. Font.

Hospital Ars Veterinària
 C/ Cardedeu, 3
 08023 Barcelona

Introducción

La neumonía lipídica endógena es una patología poco frecuente que afecta principalmente a la especie felina (25 casos descritos en gatos^{1,2} frente a sólo 2 en perros^{3,4}) y que consiste en el acúmulo de sustancias lipídicas endógenas (colesterol, fosfolípidos) en los macrófagos alveolares. En nuestro país se ha descrito un caso clínico recientemente⁵. Hay que diferenciarla de la neumonía lipídica exógena⁴ provocada por la deglución desviada de aceites laxantes utilizados con frecuencia en gatos. En la especie humana se habla de proteinosis alveolar para denominar a un proceso de características similares, donde el acúmulo es de fosfolipoproteínas derivadas principalmente del surfactante alveolar⁶, que es la sustancia que lubrica el alvéolo y favorece el intercambio gaseoso.

Es un proceso que no presenta signos clínicos, radiológicos o laboratoriales patognomónicos y que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier patología de vías respiratorias bajas. El diagnóstico "ante mortem" se realiza por biopsia pulmonar, aunque es un proceso que suele diagnosticarse post mortem en perros y gatos. En medicina humana el diagnóstico se realiza por lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar y recientemente por serología⁵. Desde el punto de vista histopatológico, se encuentra en el grupo de procesos que alteran el contenido alveolar (proteinosis alveolar, fosfolipoproteinosis, histiocitosis alveolar)⁷. Su etiología no está clara y suele estar asociada a procesos neoplásicos o inflamatorios que obstruyen el drenaje alveolar, a contacto con sustancias inhalantes irritativas, a trastornos del metabolismo lipídico, a deficiencia en vit B o a hipofisectomía⁸.

El objetivo de este trabajo es presentar la neumonía lipídica como un proceso a incluir a la lista de diagnósticos diferenciales de patología de vías respiratorias bajas.



Casos clínicos

CASO 1

Gato Persa, macho, de 5 años de edad, que vivía en piso con balcón, con una historia de pérdida de peso y disnea sin tos, de 6 meses de duración. Se hallaba correctamente vacunado de Herpesvirus, Calicivirus, Panleucopenia y Leucemia. Había sido tratado con antibióticos, sin apreciarse respuesta alguna y con corticosteroides depot (acetato de metilprednisolona) a los que mostraba respuesta parcial. El animal tomaba dieta Hill's C/D por un problema de enfermedad de vías bajas urinarias que había padecido anteriormente. En la exploración clínica se detectó taquipnea (70 rpm) y respiración abdominal. La temperatura era de 39°C. En la auscultación pulmonar se apreció incremento de murmullo vesicular y alguna sibilancia sin estertores. A nivel cardíaco no se auscultaron anomalías. La radiografía reveló un patrón mixto intersticial-bronquial, compatible con procesos neumónicos de diversa etiología (bacteriana, vírica, parasitaria o micótica), asma bronquial o neoplasia (Fig. 2). También se realizaron pruebas sanguíneas como un hemograma, en el que se apreció ligera eritrocitosis (RBC 10.720 mill; VN 5,0-10,0 mill) con recuento leucocitario y plaquetar dentro de márgenes normales y las proteínas totales por refractometría eran de 7,6 g/dl. El examen parasitológico fecal fue negativo. Se realizó una citología pulmonar por aspiración con aguja fina en la que se apreció inflamación granulomatosa, con presencia de células redondas con material fagocítico en su citoplasma y unas estructuras redondeadas basófilas con halo no cromatófilo, compatibles con hongos. La serología de criptococos, realizada con el test de aglutinación en látex^a, a resultó negativa.

Basándonos en la imagen radiológica y en la observación de dichas formas compatibles con hongos, se trató al animal durante 2 meses con Fluconazol (50 mg/24 h), con una leve mejoría en su estado de ánimo y apetito, pero sin clara mejoría clínica de la disnea. El tratamiento antimicótico se acompañaba de la administración de 20 mg de acetato de metilprednisolona (Depo-Moderin[®]) cada 10-15d. En el momento de retirar el fluconazol, la radiografía mostraba un claro patrón bronquial y había mejorado sutilmente el patrón intersticial (Fig. 3). El animal no obstante, seguía con un cuadro de taquipnea casi permanente, aunque sin tos ni episodios de disnea severa. Se mantuvieron los tratamientos con corticosteroides, broncodilatadores y mucolíticos hasta que 7 meses después de finalizar el tratamiento con fluconazol, el gato presentó una nueva crisis disnéica y se decidió hospitalizarlo para realizar tratamiento intensivo con oxigenoterapia, corticoides intravenosos y fluidoterapia. Tras dos días de hospitalización fue enviado a casa con tratamiento broncodilatador (aminofilina 20 mg cada 12h) y prednisona (2.5 mg cada 8 h) y con pronóstico reservado grave. El animal volvió a presentar una nueva crisis disnéica al cabo de 10 días y la propietaria, ante la escasa calidad de vida del animal, decidió eutanasiarlo. En la necropsia se observó una estructura pulmonar totalmente alterada (Fig. 4). El pulmón era firme a la palpación y contenía multitud de nodulaciones blanquecinas, subpleurales, distribuidas por todos los lóbulos. En el análisis histopatológico se apreció un engrosamiento difuso de los septos alveolares con hiperplasia de epitelio, depósito de membranas hialinas, una fuerte congestión con áreas hemorrágicas, infil-

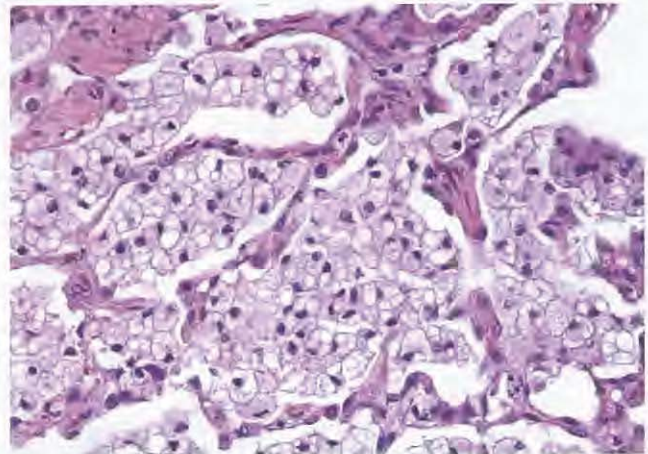


Figura 1. Corte histológico del pulmón del caso 2 donde no se observan células neoplásicas, sino células macrofágicas alveolares reactivas con citoplasma vacuolizado.

tración difusa de espacios y septos por una reacción inflamatoria de carácter mononuclear mixto, con signos intensos de fibrosis y una proliferación difusa de macrófagos, de citoplasma espumoso ocupando los espacios alveolares. No se detectaron signos de infección ni neoplasia. El diagnóstico histopatológico fue de histiocitosis alveolar (Fig. 5).

CASO 2

Gata Persa, de 5 años de edad, que vive dentro de casa, referida con un cuadro de disnea, con taquipnea y tos esporádica de 1 año de duración. En la historia del animal constaba el hecho de que una hermana de camada murió mientras se le realizaba un lavado traqueo-bronquial y la necropsia reveló una fuerte infiltración eosinofílica pulmonar. Los análisis del veterinario de referencia mostraban un hemograma y proteinograma dentro de la normalidad. En las radiografías (Figs. 6 y 7) se apreciaba un patrón mixto intersticial bronquial y se habían detectado *Strongylus, spp* en heces por lo que se hizo un primer diagnóstico presuntivo de neumonía parasitaria. Se trató con Levamisol inyectable y Fenbendazol observándose una leve mejoría, aunque el cuadro de disnea y tos permanecía. Se administraron también tratamientos antibióticos y antifúngicos (Ketoconazol durante un mes) sin respuesta. Dos meses después del inicio del tratamiento, se instauró terapia de corticosteroides depot (20 mg de Acetato de metilprednisolona) que produjo una ligera mejoría sobre todo en el estado de ánimo de la gata, ya que la imagen radiográfica permanecía invariable. Dado que el estado del animal se deterioraba día a día y no respondía a ninguno de los tratamientos aplicados, se nos refirió el caso para segunda opinión, ya que el propietario se empezaba a plantear la eutanasia. Realizamos la exploración y en base a todo el material aportado por su veterinario y la escasa respuesta a los tratamientos aplicados, descartamos las causas infecciosas (bacterianas y parasitarias) y se realizó el diagnóstico diferencial de neumonía lipídica o proceso neoplásico. El mal estado del animal nos hizo aconsejar eutanasia y necropsia. El informe histopatológico evidenció la presencia de un carcinoma glandular bronquial con bronquiectasia, acompañado de neumonía histiocítica multifocal moderada con hiperplasia de neumocitos tipo II y de células globosas (Figs. 8 y 1). La lesión del parénquima pulmonar era compatible con una neumonía lipídica endógena.

^a CRIPTO-LA TEST FUMOUZE

Discusión

Ambos casos tienen una presentación clínica, radiológica y evolución similar. Los dos son gatos de raza persa, aunque no se ha detectado predisposición racial en estudios con mayor número de casos². La presentación clínica y la imagen radiológica no son patognomónicas y nos plantean un diagnóstico diferencial⁸ entre todos los procesos que pueden alterar el intersticio pulmonar, alvéolos y los bronquios como la neumonía infecciosa (bacteriana, vírica, micótica o parasitaria), alergias (asma felino), enfermedades inmunomediadas y neoplasia.

El caso uno se trató inicialmente como una neumonía micótica en base a los resultados de la citología pulmonar, sin mejoría aparente. En el caso dos, la presencia de *Strongylus spp* en heces apuntaba a una neumonía de origen parasitario, pero tampoco mostró clara mejoría al tratamiento apropiado. En el caso dos el diagnóstico final fue de carcinoma bronquial. En ambos casos, tanto la inflamación derivada del proceso neumónico inicial (independientemente de su origen), como la obstrucción propia derivada de la neoplasia bronquial, pueden provocar lesiones en los neumocitos y una dificultad en el drenaje del surfactante alveolar. De esta forma puede iniciarse el acumulo de lípidos alveolares que a su vez continuarán provocando una reacción inflamatoria moderada.

Otras causas desencadenantes de este tipo de neumonías lipídicas descritas en perro y gato, son la inhalación de sustancias irritantes para los bronquios, exposición a partículas de polvo inhalables (ej-. Silica), deficiencias en vitamina B (ac. Pantoténico) e hipofisectomías¹. También se incluyen en la patogénesis de estas neumonías las alteraciones en el metabolismo lipídico (frecuentes en el gato) y embolizaciones grasas². Por tanto, en un animal en el que se sospeche la presencia de neumonía lipídica sería conveniente realizar un examen bioquímico exhaustivo para descartar cualquier enfermedad metabólica que pudiera relacionarse con el problema pulmonar. A pesar de la magnitud de las alteraciones radiológicas, la neumonía lipídica rara vez es la causa de la muerte del animal^{2,9}.

En la especie humana está descrita la proteinosis alveolar⁶ que es un proceso muy similar al que presentan el gato y el perro. La diferencia entre ellos radica en el análisis ultraestructural del contenido alveolar, pero la patogenia es muy parecida. También es un proceso raro y en el que se diferencian 3 formas clínicas: la **congénita o primaria**, en la que se observan alteraciones genéticas que alteran la homeostasis del surfactante, la **secundaria** a procesos neoplásicos hematológicos, irritantes, tabaco, fármacos inmunosupresores y algunas infecciones que alteran el número y función de los macrófagos alveolares y la forma **adquirida o idiopática** considerada actualmente autoinmune, en la que se observan Anticuerpos anti *factor estimulante de colonias granulomonocíticas* (GM-CSF), que es la sustancia responsable de la diferenciación de los macrófagos alveolares y neumocitos tipo II encargados del drenaje del surfactante. La forma más frecuente en la especie humana es la adquirida (más del 90% de los casos). En nuestros 2 pacientes, y estableciendo un paralelismo con el hombre, el caso dos se trataría de una forma secundaria y el caso uno podría tratarse de una forma idiopática.



Figura 2. Radiografía Latero-lateral del caso 1 el primer día. Se aprecia un patrón mixto bronquial intersticial.



Figura 3. Radiografía Latero-lateral del caso 1 tras 2 meses de tratamiento.



Figura 4. Aspecto macroscópico del pulmón del caso 1 en la necropsia.

Aunque en ninguno de nuestros casos se realizó lavado traqueo-bronquial, la presencia de lípidos en el líquido del lavado nos puede orientar en su diagnóstico⁶. Es una de las pruebas diagnósticas realizadas en medicina humana.

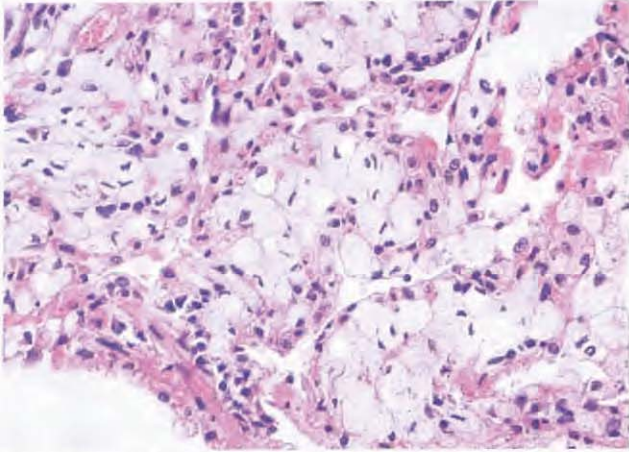


Figura 5. Imagen histológica de neumonía lipídica: alvéolos rellenos de células fagocíticas y completamente llenas de vacuolas de aspecto lipídico.

El diagnóstico definitivo pre-mortem se realiza mediante biopsia pulmonar en cualquier especie. Actualmente, en el caso de la especie humana, también se dispone de un test de aglutinación en látex que detecta la presencia de anticuerpos anti GM-CSF en suero o en el líquido de lavado bronco-alveolar y que permite el diagnóstico de las formas adquiridas y también nos puede predecir la respuesta al tratamiento con GM-CSF^{6,10-12}.

En la histopatología se detectan alvéolos pulmonares conteniendo macrófagos llenos de lípidos, típicos de la neumonía lipídica. En el primer caso descrito no está clara la etiología del acúmulo de lípidos alveolares, pero en el segundo podría deberse a un obstáculo en el drenaje del surfactante alveolar provocado por la obstrucción bronquial del carcinoma.

En personas con proteinosis alveolar, se encuentran reducidos tanto el número como la función de los macrófagos alveolares. Actualmente, parece estar claro que el acúmulo lipídico alveolar se debe a un defecto en el drenaje, más que a un exceso en la producción de surfactante. En medicina humana se ha demostrado la importancia del GM-CSF en la patogenia de la forma adquirida. Este factor promueve la diferenciación de los macrófagos alveolares encargados de la homeostasis del surfactante. De ahí que una de las modalidades terapéuticas en humana sea la administración de GM-CSF subcutánea con buenos resultados^{6,10,11,13}. Se ha demostrado que los niveles de LDH sérica (lactato deshidrogenasa) pueden ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento con GM-CSF, siendo más probable una buena respuesta en los pacientes con niveles normales de LDH¹⁴.

Otro tratamiento clásico utilizado en medicina humana con buenos resultados, es el lavado pulmonar completo, mediante broncoscopia selectiva, para eliminar todo el contenido lipídico de los alvéolos¹⁵. Actualmente sigue siendo el tratamiento de elección, con un 70% de los pacientes libres de recidivas 7 años después del lavado.¹⁶ Esta técnica ya ha sido utilizada con éxito en el caso del perro⁷, observándose una mejoría en los signos clínicos y en la tolerancia al ejercicio después del procedimiento. El animal se somete a anestesia general y se realiza intubación selectiva de un bronquio principal con una sonda endobronquial de doble lumen, que per-



Figura 6. Radiografía Latero-lateral del caso 2. Destaca un patrón mixto bronquial-intersticial con áreas de bronquiectasis.



Figura 7. Radiografía dorso-ventral del caso 2. Las consolidaciones pulmonares no permiten visualizar bien la silueta cardíaca.

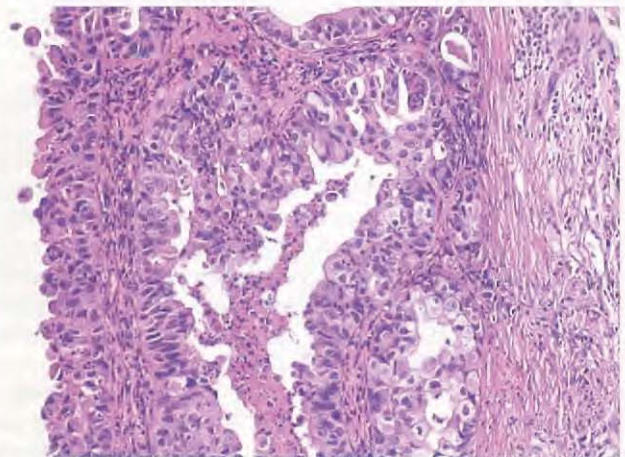
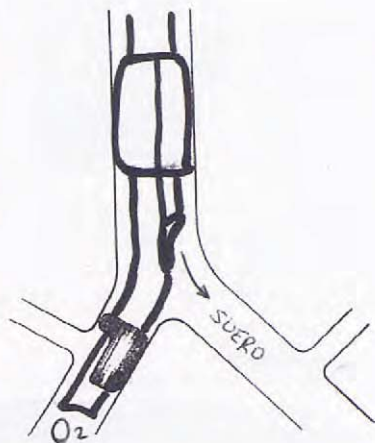


Figura 8. Histopatología del pulmón del caso 2 en la que se aprecian células neoplásicas que conforman una estructura tubular de tipo bronquiolar, sin infiltrar el intersticio.

mite la entrada de aire a la porción de pulmón que continúa ventilando y la entrada de suero al área que vamos a lavar. Se van administrando pequeños volúmenes de solución salina



Esquema del tubo endobronquial utilizado en el procedimiento de lavado pulmonar completo.

caliente (37,5 °C) y se van aspirando los líquidos resultantes del lavado. Se va colocando la sonda endobronquial en los diferentes bronquios para ir progresando en el lavado pulmonar. En el caso descrito en la bibliografía 3, se llegaron a utilizar 500-750 ml en el lavado y se realizó la supervisión del proceso a través de fluoroscopia. Posteriormente y en la especie humana se ha descrito la realización del lavado a través de broncoscopio¹⁵.

La tercera forma de tratamiento en los casos congénitos o muy severos sería el trasplante pulmonar.

El tratamiento con GM-CSF también es una opción a contemplar. Ya se han publicado estudios en los que se demuestra que el GM-CSF recombinante humano es poco especie específico y produce incremento en los recuentos leucocitarios tanto en perro como en gato¹⁷⁻²⁰. También se ha detectado la presencia de receptores para GM-CSF en células de la médula ósea y granulocitos maduros del perro¹⁹. No obstante, no se ha demostrado que tengan efecto sobre los macrófagos y los neumocitos, por lo que serían necesarios más estudios para demostrar su utilidad terapéutica en la neumonía lipídica del perro y el gato.

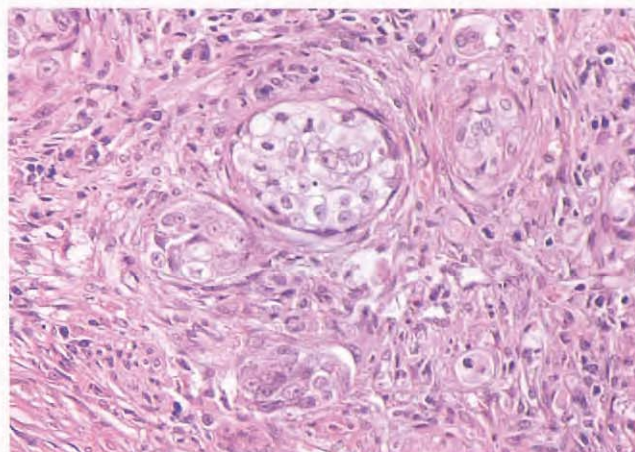


Figura 9. Histología del pulmón del caso 2 donde se aprecia como las células neoplásicas infiltran el intersticio y generan una respuesta fibroblástica.

En base a la similitud entre la proteinosis alveolar y la neumonía lipídica felina y las opciones terapéuticas y sus resultados en la especie humana, cabe suponer que si diagnosticásemos el proceso ante mortem, podríamos aplicar alguna de estas técnicas y mejorar la calidad de vida y supervivencia de nuestros pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos a Pascal Boudou del Centro Veterinario Sitges por la referencia del Caso 2 y a los Drs. Miquel Vilafranca y Jaume Altimira de HISTOVET por su diagnóstico histopatológico y su ayuda en la realización de este trabajo.

Title

Endogenous lipid pneumonia in two Persian cats

Summary

In this article we describe two cases of endogenous lipidic pneumonia in two Persian cats. Both animals presented a mixed radiological pattern typical of pneumonia but had been treated with corticosteroids because of the clinical suspicion of feline asthma. The first cat was diagnosed fungal pneumonia because of the presence of cryptococcus-like forms in a pulmonary fine needle aspiration cytology. The second cat was firstly treated against a parasitary pneumonia due to the presence of *Strongylus* spp in fecal exam.

Both treatments were unsuccessful and did not produce any improvement in the cats' health.

Any other symptoms of diseases related with an abnormal lipidic metabolism, as hepatic lipidosis, were found either.

The best treatment for endogenous lipid pneumonia is pulmonary lavage, although there are still no reported cases in cats. Our cats could not receive this treatment because the final diagnosis was post mortem.

In human medicine new immunological therapies, as the use of granulomonocyte colony stimulation factors (GM-CSF), are showing positive results that could also be of interest in feline medicine.

Keywords: Endogenous lipid pneumonia, lipid pneumonia, Persian cat.

Bibliografía

- Jerram RM, Guyer CL, Braniecki A, Read WK, Hobson HP. Endogenous Lipid (Cholesterol) Pneumonia Associated with Broncogenic Carcinoma in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34:275-280.
- Jones DJ, Norris CR, Samii VF, Griffey SM. Endogenous Lipid pneumonia in cats: 24 cases (1985-1998). *J Am Vet Assoc* May; 216(9):1437-1440.
- Silverstein D, Greene C, Gregory C, Lucas S, Quandt J. Pulmonary alveolar proteinosis in a dog. *J Vet Int Med* 2000; 14:546-551.
- Jefferies AR, Dunn JK, Dennis R. Pulmonary alveolar proteinosis (phospholipoproteinosis) in a dog. *J Small Anim Pract*. 1987; 28: 203-214.
- dos Santos P, Lloret A., Roura X., Ramis A. Neumonía lipídica idiopática en un gato europeo. *Comunicaciones Libres 38º Congreso Nacional Avepa. Sevilla*, Oct 2003.
- Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*, 2003; 349(26): 2527-39.
- Dungwoth D. The respiratory Sistem. In: Jubb K, Kennedy P, Palmer N, eds. *Pathology of domestic animals*. 4th ed., Fla: *Academic Press Inc*, 1993; 591-613.
- Hawkins E. Diseases of the lower respiratory system. In: Ettinger S, Feldman E. (Eds.) *Textbook of veterinary internal medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995; 767-811.
- Norris CR, Samii VF. Clinical, Radiographic and pathologic features of bronchiectasis in cats (1987-1999). *J Am Vet Assoc*, 2000;216 (4): 530-534.
- Schoch OD, Schanz U, Koller M et al. BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF. *Thorax*. 2002; 57 (3): 277-80.
- Bonfield TL, Russell D, Burgess S, Malur A, Kavuru MS, Thomassen MJ. Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002; 27 (4): 481-6.
- Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunology*. 2002; 105 (3): 342-50.
- 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(4 Pt 1) : 1143-8.
- 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; 58(3): 252-7.
- Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN, Yang PC. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscope lobar lavage. *Chest*. 2002; 122 (4): 1123-4.
- Beccaria M, Luisetti M, Rodi G et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2004; 23(4): 526-31.
- Arai M, Darman J, Lewis A, Yamamoto JK, Darnen J. The use of human hematopoietic growth factors (rhGM-CSF and rh-EPO) as a supportive therapy for FIV-infected cats. *Vet Immunol Immunopathol*. 2001 26; 78(2) : 217.
- Schuening FG, Storb R, Goehle S et al. Stimulation of canine hematopoiesis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Exp Hematol*. 1989; 17(8): 889-94.
- Mayer P, Werner FJ, Lam C, Besemer J. In vitro and in vivo activity of human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in dogs. *Exp Hematol*. 1990; 18(9): 1026-33.
- Fulton R, Gasper PW, Oglivie GK, Boone TC, Dornsife RE. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoiesis in normal cats. *Exp Hematol*. 1991; 19(8): 759-67.