

Infección por SARS-CoV-2 como causa de exacerbación del cuadro clínico en paciente con antecedente de proteinosis alveolar: a propósito de un caso

SARS-CoV-2 infection as a cause of symptom exacerbation in a patient with a history of alveolar proteinosis: about a case

Diego Augusto Moreno-Díaz¹ ; Javier Enrique Fajardo² ;
Daniela Ramírez-Hernández³ ; Emmanuel Antonio Gómez-Arteaga⁴ 

¹ Médico y cirujano. Residente de medicina interna. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Santander.

² Médico y cirujano. Médico internista y neumólogo. Docente de cátedra. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Santander.

³ Médica. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Santander. Correo electrónico: rezhdezdan123@gmail.com.

⁴ Estudiante de internado de medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Santander.

Recibido: 13 de febrero de 2023- Aceptado: 25 de abril de 2023

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

La proteinosis pulmonar alveolar es la acumulación de surfactante en los espacios alveolares y los bronquiolos terminales, evidenciado por la disfunción de los macrófagos alveolares, lo que provoca insuficiencia respiratoria. Es poco prevalente presentándose en personas de todas las razas, sexos y edades. La prevalencia en USA y Japón es de hasta 7 casos por millón de habitantes, de momento sin epidemiología local. Este es el caso de una joven con antecedente de proteinosis alveolar que presentó exacerbación secundaria a una infección por Sars-Cov-2 confirmada, por lo que requirió lavado pulmonar. Con reingreso por neumotórax espontáneos a repetición, por lo que se encuentra a la espera de trasplante pulmonar. Este es uno de los pocos casos publicados de coincidencia de ambas patologías y en el contexto actual post pandemia, es esperable que estos casos se presenten con mayor frecuencia; por lo que es importante determinar pautas para el diagnóstico y manejo adecuado.

Palabras Clave: Proteinosis Alveolar Pulmonar. Infección por SARS-CoV-2. Lavado Broncoalveolar.

¿Cómo citar este artículo? Moreno-Díaz DA, Fajardo JE, Ramírez-Hernández D, Gómez-Arteaga EA. Infección por SARS-CoV-2 como causa de exacerbación del cuadro clínico en paciente con antecedente de proteinosis alveolar: a propósito de un caso. MÉD.UIS.2023;36(1):115-121. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v36n1-2023008>

Abstract

Alveolar pulmonary proteinosis is the accumulation of surfactant in the alveolar spaces and terminal bronchioles, evidenced by the dysfunction of the alveolar macrophages, which causes respiratory failure. It is not very prevalent in people of all races, sexes and ages. The worldwide prevalence is up to 7 cases per million inhabitants, at the moment without local epidemiology. This is the case of a young woman with a history of alveolar proteinosis who presented exacerbation secondary to a confirmed Sars-Cov 2 infection, so she required lung lavage. She was readmitted for repeated spontaneous pneumothoraces and is awaiting lung transplantation. This is one of the few published cases of coincidence of both pathologies and in the current post-pandemic context, it is expected that these cases will be presented more frequently, so it is important to determine guidelines for proper diagnosis and management.

Keywords: Pulmonary Alveolar Proteinosis. SARS-CoV-2 Infection. Bronchoalveolar Lavage.

Introducción

La Proteínosis Alveolar Pulmonar (PAP) es un síndrome caracterizado por una acumulación de surfactante en los espacios alveolares y los bronquiolos terminales alterando el intercambio gaseoso y provocando fallo respiratorio hipoxémico. Esta acumulación se explica principalmente por la inmadurez funcional de los macrófagos alveolares, los cuales se encargan de eliminar el surfactante pulmonar; dado por interrupción en la señalización del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, el cual es importante para el desarrollo completo de los macrófagos alveolares en sus funciones metabólicas e inmunes. La disfunción de los macrófagos se puede clasificar según su causa en primaria, secundaria y congénita. La más común es la primaria, de las cuales se destaca la autoinmune, donde anticuerpos actúan contra el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Más raro aún, se puede presentar un defecto genético en las cadenas alfa y beta del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos GM-CSF (CSF2RA y CSF2RB). Finalmente, puede ser por factores secundarios como medioambientales o de alteraciones hematológicas severas (discrasias sanguíneas, síndrome mielodisplásico, como complicación del trasplante alogénico de células hematopoyéticas para las neoplasias malignas mieloides).

Epidemiológicamente es una enfermedad infrecuente, con prevalencias en países como Estados Unidos o Japón que llega a los 7 casos por millón de habitantes^{2, 3}. En América no se han reportado prevalencias, solo casos aislados y en Colombia no hay datos locales. Esta enfermedad se puede presentar en personas de todas las edades,

razas y ubicaciones geográficas, sin embargo, se ha descrito que se presenta más frecuentemente en los pacientes entre la tercera y sexta década de la vida. Y es más común en hombres que en mujeres con una razón 4:1^{4, 5}. Se ha visto relacionada con la exposición a varios agentes ambientales como lo es el humo de cigarrillo, incluido los dispositivos electrónicos; exposición a gases como el dióxido de nitrógeno, polvos orgánicos o inorgánicos, sílice, aluminio, fibras de celulosa, dióxido de titanio entre otros⁴.

Con respecto a su presentación clínica hasta un tercio de los pacientes, son asintomáticos; y en los pacientes que sí presentan síntomas, estos pueden ser insidiosos e inespecíficos. Los síntomas más comunes incluyen adinamia, astenia, osteomalgias y disnea progresiva que puede o no requerir oxígeno suplementario. Asimismo, los pacientes pueden presentar otros síntomas como tos seca y fiebre¹. La evolución puede variar desde un paciente que permanece estable hemodinámicamente, con mínimos síntomas respiratorios que solo requiere seguimiento paraclínico e imagenológico hasta presentar sintomatología moderada durante la actividad física llegando a requerir oxigenoterapia con el esfuerzo y un seguimiento más estrecho. Se han descrito casos que pueden presentar sintomatología grave que requiere intervenciones más agresivas por un compromiso hemodinámico importante^{6, 7}.

Respecto al abordaje clínico, con la sospecha clínica se puede solicitar ayudas diagnósticas como las imágenes complementarias. La radiografía de tórax suele presentar infiltrados nodulares bilaterales con áreas de consolidación que asemejan a una neumonía atípica o un edema pulmonar masivo⁸. La tomografía de alta resolución puede mostrar un patrón empedrado loco o “crazy-paving”, el cual es sugestivo de varias enfermedades pulmonares

intersticiales entre ellas PAP⁹. Sin embargo, su hallazgo es altamente sugestivo de la enfermedad¹⁰. Para el diagnóstico definitivo se necesita una biopsia por fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar donde se obtiene un líquido opaco de aspecto lechoso que se tiñe con el ácido peryódico de Schiff (PAS, por sus siglas en inglés)⁸. Una vez se confirma el diagnóstico, se debe indagar la causa, la más frecuente es la autoinmune, responsable del 90-95% de los casos, seguida de la secundaria con 5-10%, genética <1% y sin clasificación en <1% de los casos¹. Se debe medir los niveles de autoanticuerpos contra el factor de crecimiento de las colonias de granulocitos y macrófagos y dependiendo de los niveles se puede confirmar la causa primaria o sospechar otras causas¹¹.

Una vez se confirma el diagnóstico se procede a determinar el manejo. Hasta el momento, el pilar del tratamiento de la PAP es el lavado broncoalveolar, un procedimiento que se debe realizar bajo anestesia y que, dependiendo de la experiencia del médico y del estado hemodinámico del paciente, se realiza de forma completa o secuencial. Está indicado en los casos de hipoxemia en reposo (PaO₂ <65 mmHg), gradiente de oxígeno alveolar-arterial >40 mmHg, síntomas graves, disminución en serie de la función pulmonar o desaturación inducida por el ejercicio. Se ha demostrado que la supervivencia de los pacientes sometidos a lavado pulmonar total es mayor comparado con los no sometidos^{7, 12, 13}. Al mismo tiempo, existe literatura que reporta que el lavado pulmonar total puede ser más costo efectivo y que incluso podría reducir las recaídas sin presentar diferencias significativas en las complicaciones¹⁴.

En cuanto al manejo específico de las PAP autoinmunes está el uso del factor de crecimiento de granulocitos y macrófagos exógeno, el cual se ha usado como terapia luego del lavado broncoalveolar en diversos estudios, reportándose sinergia entre ambos tratamientos^{6, 15}. Por otra parte, el uso de corticosteroides como terapia ha demostrado poca efectividad pues se ha visto que podría traer más problemas que beneficios, empeorando el pronóstico en algunos casos^{7, 16}. Por lo tanto, su uso está reservado para enfermedades del tejido conectivo concomitantes y no se recomienda en PAP^{1, 17}.

Respecto a la infección, esta puede ser un desencadenante o una consecuencia de la PAP, ya

que estos pacientes tienen más riesgo de infecciones bacterianas o por patógenos oportunistas, lo que puede producir exacerbaciones de la enfermedad y ser responsable de hasta el 20% de las muertes de estos pacientes¹². Se ha descrito en la literatura que los agentes más comunes son *Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Pneumocystis jirovecii*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de la influenza en algunos casos¹².

La infección por SARS-CoV-2 se transmite por la boca y nariz en forma de gotas y aerosoles y puede provocar una enfermedad asintomática en la mayoría de los pacientes que puede llegar a ser grave o crítica en el 20% de los casos. Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad grave son la edad avanzada, enfermedades pulmonares previas, hipertensión, diabetes, entre otros factores. En el caso de nuestra paciente, se presentó infección concomitante con SARS-CoV-2 confirmado¹⁸.

En el contexto actual, posterior a la pandemia por infección de Coronavirus se espera que estos casos se presenten con mayor frecuencia, lo cual resalta la importancia de tener una directriz a seguir. No se ha determinado una guía para el manejo de pacientes que presenten las dos enfermedades de forma concomitante y en muchas ocasiones este se basa en la experiencia y criterio del clínico. Por lo que este caso tiene como objetivo mostrar parte de la historia natural de la enfermedad de proteinosis alveolar, una de sus complicaciones más frecuentes, como lo es la infección, y el manejo médico instaurado en una paciente joven con exacerbación severa de la enfermedad.

Caso

Se presenta el caso de una paciente adulta joven de 22 años con antecedente de proteinosis alveolar pulmonar diagnosticada hace 6 años, según reporte de histopatología de cuña de segmento pulmonar en llingula inferior; sin seguimiento previo por neumología, la cual venía en manejo con prednisolona con adherencia parcial al tratamiento médico. La paciente consulta a segundo nivel por clínica de 2 semanas de malestar general, astenia, osteomalgias y disnea. Ingresó con hipoxemia por lo que se sospecha tromboembolismo pulmonar y se realiza tomografía de tórax especializada que descarta este último como diagnóstico diferencial de disnea.

Además, se realizan hemocultivos con resultado negativo y se remite para valoración por neumología. Ingres a UCI intermedia con cánula de oxígeno a alto flujo, donde se inició manejo con cristaloides, corticoterapia parenteral y manejo con inhaladores. Durante estancia en UCI no requirió sedación, soporte vasoactivo ni ventilación mecánica. Es valorada por servicio de neumología, quienes, por gases arteriales de ingreso que muestran una alcalemia metabólica e hipoxemia moderada con diferencial alveolar elevada, consideran que la paciente cursa con falla respiratoria hipoxémica moderada que puede ser secundaria a exacerbación de proteinosis alveolar, por lo que se solicitan imágenes diagnósticas y se propone realización de lavado alveolar con toma de biopsia. Radiografía de ingreso describe pulmones expandidos e infiltrados alveolares bilaterales de distribución difusa (ver Figura 1).

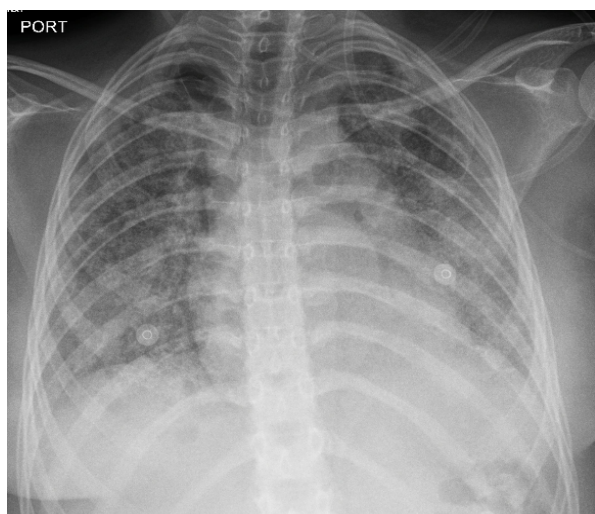


Figura 1. Radiografía de ingreso, se observan múltiples infiltrados nodulares.

Fuente: autores.

Entre los paraclínicos de ingreso, para la búsqueda de diagnóstico diferencial, se realiza antígeno SARS-CoV-2, el cual resulta positivo, por lo que se inicia manejo sintomático y manejo con esteroide según protocolo recovery. La tomografía de tórax de alta resolución describe múltiples bullas pulmonares de distribución difusa con predominio apical, con presencia de diversas áreas en vidrio esmerilado que ocupan todos los segmentos pulmonares, con mosaico de atenuación, asociado a bronquiectasias quísticas de predominio en lóbulo inferior (ver Figura 2). Por dicho hallazgo la paciente es llevada a Junta Médica de Tórax, donde se considera que

los hallazgos no son claramente compatibles con la proteinosis alveolar pulmonar, por lo que se requiere nueva biopsia para la realización de tinción de PAS y orientación diagnóstica. Fue llevada a fibrobroncoscopia y se toma biopsia por parte de neumología. El líquido de lavado broncoalveolar fue negativo para la coloración Ziehl-Neelsen, coloración de Gomori, citología sin evidencia de malignidad, cultivo para gérmenes comunes negativo. Histopatología de biopsia transbronquial reporta parénquima pulmonar con patrón de daño alveolar que favorece proteinosis alveolar, cambios de neumonía en organización, sin evidencia de microorganismos ni malignidad. Adicionalmente, se realiza lavado pulmonar derecho por pobre respuesta a manejo médico instaurado y persistencia de requerimiento de oxígeno a alto flujo. Con la paciente bajo anestesia balanceada, el primer paso fue la desnitrogenación, al ventilar ambos pulmones con una FiO₂ del 100% por 15 minutos, con posterior desgasificación, con llenado lento de pulmón de tratamiento a una velocidad de 125 ml/min, seguida de la oclusión de las vías respiratorias por 10-15 minutos. Se inicia infusión por medio de gravedad de solución salina, hasta completar el volumen estimado de la capacidad funcional residual 50% (en el caso de la paciente, aproximadamente 500 ml), seguido de una terapia de percusión torácica por 2 minutos, con el drenaje pasivo posterior del líquido. A partir de entonces, con la entrada y salida del líquido, se completaron 20 lavados hasta que el líquido devuelto fue claro, con un total de 10 litros de solución salina. Procedimiento con requerimiento de soporte vasoactivo, por lo que se mantiene con ventilación mecánica invasiva y se traslada a UCI nuevamente.

Paciente presenta evolución favorable 24 horas después del posoperatorio, por lo que se considera retirar ventilación mecánica con adecuada tolerancia. Presenta adecuado patrón respiratorio, sin signos de dificultad respiratoria y con saturaciones en meta con cánula nasal a bajo flujo. Después de completar vigilancia clínica estricta en UCI, por alto riesgo de complicaciones de procedimiento realizado, se indica egreso con oxígeno domiciliario y seguimiento ambulatorio por la especialidad.

Paciente reingresa antes de 72 horas por dificultad respiratoria aguda, se realiza radiografía de tórax de urgencia donde se evidencia neumotórax derecho espontáneo, como complicación de lavado

broncopulmonar derecho (ver Figura 3). Por lo cual se realiza toracostomía cerrada y se indica terapia respiratoria. Por la adecuada evolución y tolerancia al retiro del tubo, se da egreso con las mismas indicaciones del primer ingreso, y seguimiento ambulatorio por la especialidad de neumología. Sin embargo, con múltiples reingresos por neumotórax a repetición y con diagnóstico de fístula broncopleural derecha es llevada a junta por neumología, quienes indican trasplante de pulmón derecho por pobre respuesta a manejo quirúrgico propuesto. En el momento a la espera de cierre espontáneo de la fístula pulmonar con válvula de Heimlich. Continúa en seguimiento extrahospitalario.

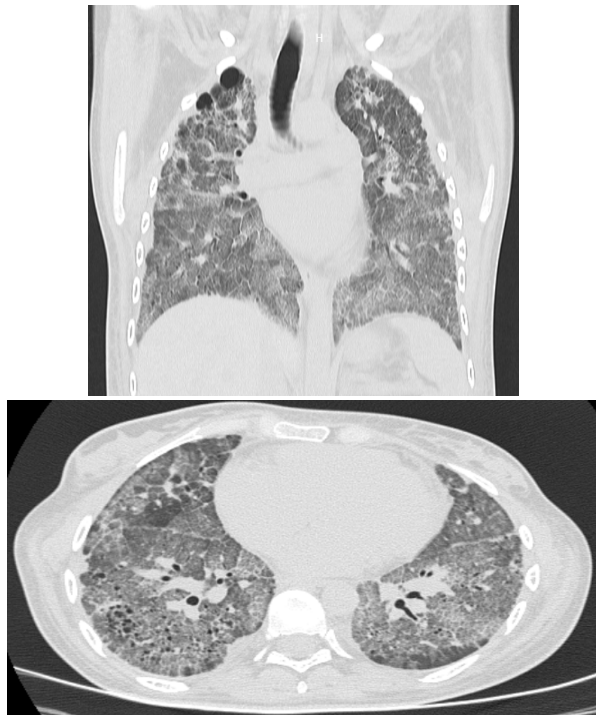


Figura 2. Tomografía de tórax en alta resolución, se observa el "Crazy Paving". Corte transversal y corte longitudinal.
Fuente: autores.

Discusión

El caso presentado es el de una paciente en la tercera década de vida, con un antecedente confirmado por biopsia de proteinosis alveolar pulmonar y adecuada respuesta al tratamiento previo. Quien ingresa por clínica respiratoria poco específica que progresa a insuficiencia respiratoria, con imágenes radiológicas de ingreso que sugieren exacerbación

de la enfermedad y con una prueba de COVID-19 positiva como posible causa de exacerbación. Aunque no fue posible confirmarlo, se considera que probablemente se trate de una PAP primaria del tipo autoinmune, que es la más frecuente, presente hasta en un 90-95% de los casos^{1,11}. La prevalencia es mayor en personas de las quinta y sexta década de la vida, sin embargo, se ha descrito una presentación más temprana en mujeres¹. La sobrevida promedio desde el diagnóstico, a los 5 años es del 88%¹, que es similar a lo reportado en nuestra paciente, ya que desde su diagnóstico esta es la primera exacerbación de la enfermedad.



Figura 3. Neumotórax secundario a lavado broncopulmonar derecho.
Fuente: autores.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y la presentación de los síntomas es insidiosa y poco específica. En el caso de nuestra paciente se presentó como malestar general, astenia y osteomalgias, asociado a disnea con requerimiento de oxígeno suplementario a alto flujo; lo cual ha sido descrito en la literatura¹². Los pacientes también pueden presentar tos seca y fiebre si hay infección sobreagregada. En cuanto a la infección, se ha descrito que puede contribuir a una exacerbación de la enfermedad y hasta al 20% de las muertes en estos pacientes¹². En el caso de nuestra paciente, se presentó infección concomitante por SARS-CoV-2 confirmado, este es de los primeros casos de COVID-19 asociado a PAP, ya que hay pocos casos descritos en la literatura. La

fiebre se puede presentar como un signo altamente sensible secundario a una infección asociada o propia de la misma PAP, en el caso de la paciente no se presentó fiebre, pero es importante tenerlo en cuenta como espectro de presentación de la enfermedad.

Este caso es la presentación de una exacerbación de proteinosis alveolar por una infección por SARS-CoV-2, son pocos los casos similares publicados; uno de ellos describe el caso de una mujer de 29 años con antecedente de manejo de la PAP con lavado pulmonar bilateral, que por recaída y empeoramiento de la disnea, realiza prueba de SARS-CoV-2 confirmando exacerbación por la infección¹⁹. Otro estudio de carácter multicéntrico, transversal retrospectivo realizado en Europa, que incluyó 34 pacientes que tenían PAP con infección por SARS-CoV-2, de los cuales el 35,5% requirió hospitalización y el 16% ingreso a UCI, dos pacientes murieron y uno requirió trasplante de pulmón²⁰. Otros dos casos se presentaron sin el antecedente previo de PAP, con empeoramiento de la disnea, con pruebas para COVID-19 negativas en varias oportunidades, en los cuales finalmente se confirmó el diagnóstico de PAP con fibrobroncoscopia^{21, 22}. La sintomatología en el caso de la proteinosis alveolar y en infección por COVID-19 se suelen solapar por ser bastantes similares, síntomas inespecíficos relacionados a disminución de la clase funcional. Adicionalmente, los hallazgos imagenológicos de la neumonía viral por SARS-CoV-2 y la proteinosis alveolar comparten similitudes, y es difícil determinar la causa de los cambios observando sólo un patrón, ya que no se ha descrito alguno que sea patognomónico de ninguna de las dos enfermedades. Por lo que es importante considerar ambas enfermedades como diagnóstico diferencial en una evaluación inicial y orientar la aproximación diagnóstica con respecto a esto. Otro diagnóstico diferencial importante son las otras enfermedades pulmonares intersticiales, ya que presentan sintomatología inespecífica y los patrones imagenológicos son similares y poco concluyentes²³.

Ya que la paciente fue diagnosticada con infección por SARS-CoV-2 durante el diagnóstico diferencial de su clínica, esta recibió terapia con corticoide según el protocolo aceptado para SARS-CoV-2. Sin embargo, previamente se ha descrito que el uso de corticoides no son manejo indicado para la proteinosis alveolar pulmonar, y que incluso pueden empeorar el

pronóstico de los pacientes, ya que esto altera la función de los macrófagos alveolares, lo que lleva al aumento del riesgo de infecciones¹⁶. Por lo que una vez completo el tiempo de aislamiento por Infección por SARS-CoV-2, se llevó a lavado broncoalveolar, pilar del tratamiento, con una mejoría clínica significativa después del mismo.

La paciente que hemos descrito se encuentra actualmente en seguimiento ambulatorio a la espera de un trasplante de pulmón por neumotórax recurrentes y presencia de fístula broncopleurales, de la cual no ha sido posible el manejo quirúrgico completo, a la espera de cierre espontáneo con Fístula de Heimlich. La paciente continúa en seguimiento con especialidad de neumología extrahospitalariamente.

Conclusiones

En conclusión, se debe realizar una aproximación diagnóstica adecuada, considerar los diagnósticos diferenciales de la PAP con otras enfermedades que pueden presentar clínica y/o características radiográficas similares a los de la infección por SARS-CoV-2. El caso presentado muestra parte de la historia natural de la proteinosis alveolar pulmonar, en concomitancia con una complicación frecuente como la infección. Este caso aporta una terapéutica apropiada para los pacientes que tienen la proteinosis alveolar y presentan coinfección, como el caso del COVID-19.

Consideraciones éticas

La paciente del presente caso dio su consentimiento informado para la publicación del mismo y de las imágenes anexadas.

Referencias bibliográficas

1. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet*. 2018;6(7):554-565.
2. McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, Chalk C, Trapnell BC. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):129-133.
3. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary

- Alveolar Proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(7):752-62.
4. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):16.
 5. Bula C, Santiago E, Martínez B, Reyes M, Pabón R. Proteinosis alveolar. *Rev Colomb Neumol.* 2017;29(1):55-62.
 6. Boily-Daoust C, Fortin M, Dumas A, Bussi eres J. Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor and whole lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis: A synergistic effect? *Can J Respir Crit Care Sleep Med.* 2022;6(2):73-5.
 7. Jouneau S, M enard C, Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2020;25(8):816-26.
 8. Algarin H, Mendoza DA, Molano D, Claro J. Proteinosis alveolar pulmonar: diagnóstico y manejo en unidad de cuidado intensivo. Reporte de caso. *Acta Colomb de Cuid Intensivo.* 2017;17(1):76-80.
 9. De Wever W, Meersschaert J, Coolen J, Verbeken E, Verschakelen JA. The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation. *Insights Imaging.* 2011;2(2):117-132.
 10. Pilavaki M, Smias C, Palladas P. Proteinosis alveolar pulmonar secundaria en un paciente inmunodeprimido con infección por citomegalovirus. *Arch de bronconeumol.* 2009;45(4):204-205.
 11. Campo I, Meloni F, Gahlemann M, Sauter W, Ittrich C, Schoelch C, et al. An exploratory study investigating biomarkers associated with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Rep.* 2022;12(1).
 12. Kelly A, McCarthy C. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020; 41 (2): 288-298.
 13. Shrestha D, Dhooira S, Munirathinam GK, Sehgal IS, Prasad KT, Ram B, et al. How We Do It: Whole Lung Lavage. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022; 39(2).
 14. Adel W, Omar A, Eldegwy M. Management of pulmonary alveolar proteinosis using whole lung lavage, recent update. *Egypt J Hosp Med.* 2022;88(1):3058-3062.
 15. Carrington JM, Hershberger DM. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *StatPearls [Internet].* 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482308/>.
 16. Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2015;15(88).
 17. Iftikhar H, Nair GB, Kumar A. Update on diagnosis and treatment of adult pulmonary alveolar proteinosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17(1):701-710.
 18. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* 2022;54:46-57.
 19. Powers KJ, Avadhanula V, Patel PR, Sarkar PK, Piedra P, Zarrin-Khameh, N. Whole lung lavage: Treating pulmonary alveolar proteinosis at the time of COVID pandemic. *Respir Med Case Rep.* 2020;39.
 20. Papiris SA, Campo I, Mariani F, Kallieri M, Kolilekas L, Papaioannou AI, et al. COVID-19 in patients with Pulmonary Alveolar Proteinosis: a European multicenter study. *ERJ Open Res.* 2023;9(1):00199-2022.
 21. Tiperneni R, Padappayil RP, Khalid F, Chandini Arjun A, Al-Alwan A, Li B. Pulmonary alveolar proteinosis in the time of COVID-19: The radiologic mimicker. *Chest.* 2022;162(4):A1804.
 22. Sisman M, Karapolat S, Topaloglu O, Akdogan A, Turkyilmaz A. A case of pulmonary alveolar proteinosis misdiagnosed as COVID-19 pneumonia. *Cir Cir.* 2022;90(3):402-405.
 23. Colares P, Silva N, Kairalla RA, Baldi BG. COVID-19 and pulmonary alveolar proteinosis: an unusual combination. *J Bras Pneumol.* 2023;49(1):e20220330.