

Neumopatías intersticiales difusas

Dr. Fernando Cano Valle*

Dra. Teresa I. Fortoul**

El presente trabajo pretende resumir la experiencia de un grupo de investigación sobre las neumopatías intersticiales difusas.

Este tema ha sido objeto de múltiples estudios tanto clínicos como básicos. En México, un grupo en la Unidad de Neumología del Hospital General de México, fue de los primeros en abordar a la patología intersticial en forma integral. Esto llevó a encontrar lesiones que previamente no se habían diagnosticado en el Hospital General y a proponer una serie de medidas tanto diagnósticas como terapéuticas.

Hablar de neumopatías intersticiales es hablar de más de 50 agentes etiológicos y de una serie de incógnitas que no han sido resueltas hasta la fecha³.

Este tipo de alteraciones pulmonares puede presentarse como una entidad localizada a pulmón, o bien como parte de un padecimiento sistémico.

De este último grupo, el ejemplo más claro lo ilustrarán las alteraciones pulmonares con las que cursan algunos de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Del primer grupo, los ejemplos son la neumonía intersticial linfoide, o la intersticial usual, cuya lesión inicial en la mayoría de los casos es primariamente pulmonar⁴.

Fue en 1944 la primera vez que se hizo un informe en relación a este tipo de alteraciones pulmonares. L Hamman y A Rich describieron una lesión pulmonar intersticial aguda, de la que la enfermedad tomó su nombre⁵. En

Las neumopatías intersticiales difusas siguen siendo objeto de múltiples estudios, dado que su etiopatogenia aún no es clara. Estas alteraciones pulmonares se han clasificado desde varios puntos de vista, y hasta ahora la clasificación morfológica es la de mayor utilidad para planear el tratamiento, y valorar el pronóstico. El diagnóstico se hace en base a una buena evaluación clínica, el estudio radiológico que le da el nombre a la entidad clínica, y el estudio de función respiratoria. Poco hay hasta el momento que ofrecer como tratamiento a estos pacientes, siendo hasta ahora, los esteroides la única opción que ofrecerles.

* Director de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

** Unidad de Microscopía Electrónica. División de Investigación. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

México, Kuthy hizo la primera descripción de un caso de Hamman y Rich en la Unidad de Neumología del Hospital General⁶ de la S.S.

Se desconoce la frecuencia de este padecimiento en México, pero es cada vez más común tanto a nivel institucional como en el ejercicio privado ver pacientes afectados con esta patología. El único informe de frecuencia en nuestro medio es del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, que refiere en su reporte anual de actividades de 1983 que las neumopatías intersticiales representaron el 5 por ciento del total de internamientos del Instituto⁷. Las comunicaciones de esta patología en el extranjero dan poca o ninguna diferencia en relación a la frecuencia del padecimiento según el sexo del individuo afectado.

En la casuística de la Unidad de Neumología del Hospital General el sexo femenino es el más afectado en una relación 4:1. También en este grupo llamó la atención la relación que existía entre embarazo y neumonitis por hipersensibilidad. Aproximadamente en un 10 por ciento de las pacientes con este padecimiento existía el antecedente de embarazo reciente. Esto sugirió la existencia de influencia hormonal en la evolución de esta afección^{1 2}.

¿Como definimos a las neumopatías intersticiales difusas? Esta serie de alteraciones pueden ser indentificadas como: un padecimiento crónico, heterogéneo, progresivo, invalidante, frecuentemente fatal que alterna períodos de estabilidad clínica, seguidos de recurrencia, con daño pulmonar localizado al intersticio pulmonar con cambios en la pobla-

TABLA I

Neumonías intersticiales difusas crónicas de etiología conocida	
Polvos orgánicos	(Enfermedad del granjero, del cuidador de pichones, etc.)
Polvos inorgánicos	(Silica, silicatos, carbón, aluminio, metales pesados)
Polvos químicos	(Bakelita, cloruro de polivinilo, etc.)
Gases	(Oxígeno, cloro, óxidos de nitrógeno)
Vapores	(Óxidos de Zn, Cu, Mg, Fe, Cd, etc.)
Aereosoles	(Grasas, aceites, etc.)
Medicamentos	(Betabloqueadores, metotrexate, busulfan, etc.)
Radiaciones	
Agentes infecciosos	(Hongos, virus, mycoplasma, parásitos)
Varios	(Enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, etc.)

TABLA II

Neumonías intersticiales difusas crónicas
Patología intersticial de causa desconocida

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Lesión asociada a enfermedad del tejido conectivo
- Sarcoidosis
- Histiocitosis
- Síndrome de Goodpasture
- Hemosiderosis pulmonar idiopática
- Proteinosis alveolar
- Procesos infiltrativos linfoides
- Vasculitis con lesión pulmonar intersticial
- Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
- Granulomatosis broncocéntrica
- Lesión de la vía aérea asociada con patología intersticial

ción celular y en el arreglo del tejido conectivo que normalmente constituyen la arquitectura pulmonar. Con un patrón funcional generalmente restrictivo y una imagen radiológica característica; cuyo síntoma principal es la disnea^{1 3 4}.

Varios autores han tratado de clasificar a este conjunto de alteraciones. Los primeros intentos fueron con bases morfológicas y de manera más reciente el Dr. Ronald G Crystal propuso una clasificación relacionada con el hecho de conocer o no su etiología. En las tablas I y II se muestra la clasificación propuesta por el mencionado autor⁸.

En el grupo de las de etiología conocida se enumeran: las secundarias a inhalación de polvos orgánicos, como la enfermedad del cuidador de pichones, del pulmón del granjero, etc. en nuestra casuística nacional, el antígeno detectado con más frecuencia es el relacionado con los pichones; los medicamentos también son mencionados en este grupo⁸.

Dentro de las neumonías intersticiales de etiología desconocida, menciona: fibrosis pulmonar idiopática, lesiones asociadas a las enfermedades del tejido conectivo, sarcoidosis, etc.⁸.

Los agentes etiológicos con los que se relacionan estas lesiones son muy variados y da la impresión de que cada vez la lista aumenta^{3 8}.

Algo que no debe omitirse es la existencia de factores genéticos (predisposición familiar), para padecer estas alteraciones. En un estudio nacional se detectaron dos familias en las que madre e hija estaban afectadas y otra en la

que dos hermanos presentaron sintomatología ante el mismo antígeno y al mismo tiempo⁹.

Los factores inmunológicos que intervienen o modulan estas alteraciones no han sido bien delimitados. Se ha mencionado una relación entre el sistema mayor de histocompatibilidad y las neumopatías intersticiales. Por otro lado es un hecho, el que las enfermedades clasificadas como inmunológicas se asocian a estas alteraciones pulmonares⁸.

En casos de neumonía intersticial usual y la linfoide, cuando no están asociadas a alteraciones sistémicas se encuentran alteraciones como:

Factor reumatoide positivo, proteína C reactiva positiva, anticuerpos antinucleares positivos, autoanticuerpos, complejos antígeno-anticuerpo circulantes, etc^{8 10 11}.

Alteraciones en las subpoblaciones de los linfocitos T en los lavados bronquiolo-alveolares, apoyan un fondo inmunológico en estas entidades⁸.

El factor ambiental, entendiéndose con esto la contaminación, que cada vez es más importante en nuestro país, es otro agente que no debe descartarse y no sería descabellado suponer que el aumento de contaminantes, tanto de partículas como de metales, estén cooperando para que la frecuencia de estas alteraciones aumente^{8 10 12}.

Dado que en la mayoría de las ocasiones no hay una causa identificable, J G Scadding propuso una clasificación morfológica: alveolitis fibrosante mural y la descamativa. La primera se caracteriza por engrosamiento de los tabiques, tendencia a la fibrosis y presencia de células mononucleares en el intersticio. Cuando había predominio de células en la luz alveolar, se agregaba el calificativo descamativa¹³. Scadding, supuso que ambas eran una sola entidad en períodos de evolución diferentes, mencionó que mientras mayor fuera la celularidad de la lesión, mejor era la respuesta del paciente al tratamiento¹³.

Por otro lado, aparece una clasificación un poco más amplia, realizada por Liebow, que propone 5 grupos de acuerdo a diferentes características morfológicas⁴. (Tabla III)

1. Neumonía intersticial usual

Tiene varios sinónimos, que sólo han crado

TABLA III

Clasificación de las neumonías intersticiales

(Liebow)

Neumonía intersticial usual

Neumonía intersticial descamativa

Bronquiolitis obliterante

Neumonía intersticial linfoide

Neumonía intersticial de células gigantes

(Scadding)

Alveolitis fibrosante mural

Alveolitis fibrosante descamativa

confusión, dentro de los que se mencionan: alveolitis esclerosante, fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de Hamman-Rich, alveolitis fibrosante mural etc. Es ésta una lesión diseminada y en varios estadios de evolución, encontrando en el intersticio escasos polimorfonucleares, linfocitos, células cebadas, plasmáticas y algunos eosinófilos, lo mismo que fibroblastos. En la luz alveolar hay material proteináceo, algunos macrófagos y tejido organizado que se deposita en la pared y es recubierto por epitelio regenerado. Puede haber destrucción de las paredes alveolares y en fases avanzadas se observa el patrón conocido como "panal de abeja" (figura 1).

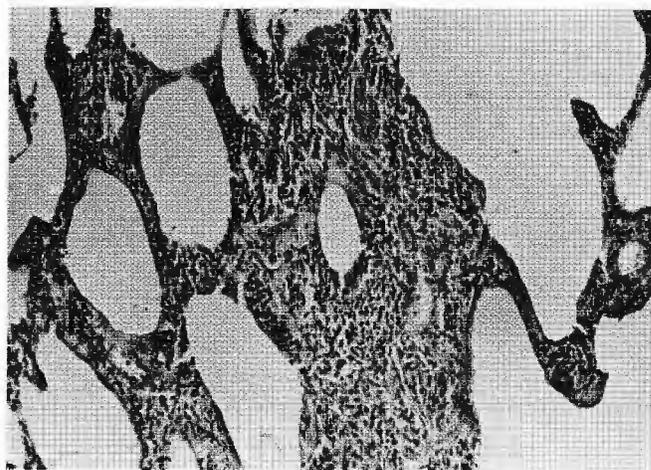


Figura 1.
La fotomicrografía muestra un ejemplo de neumonía intersticial usual. Se observa distorsión del parénquima por la presencia de infiltrado inflamatorio intersticial, así como tejido conectivo fibroso. HE 160X.

2. Neumonía intersticial descamativa.

Se le considera una forma independiente de la anterior; este punto de vista es apoyado por algunos grupos, pero otros como Scadding, piensan que es un componente de la neumonía intersticial usual. Al igual que la anterior es una lesión diseminada que en el intersticio, presenta un infiltrado constituido por linfocitos, células plasmáticas y algunos eosinófilos. La presencia de fibrosis suele presentarse en los estados muy avanzados. Es muy prominente la presencia de células de regeneración epitelial. Las luces alveolares están totalmente ocupadas por macrófagos. Pueden verse algunas células gigantes y su evolución hacia la fibrosis es muy tardía (figura 2).

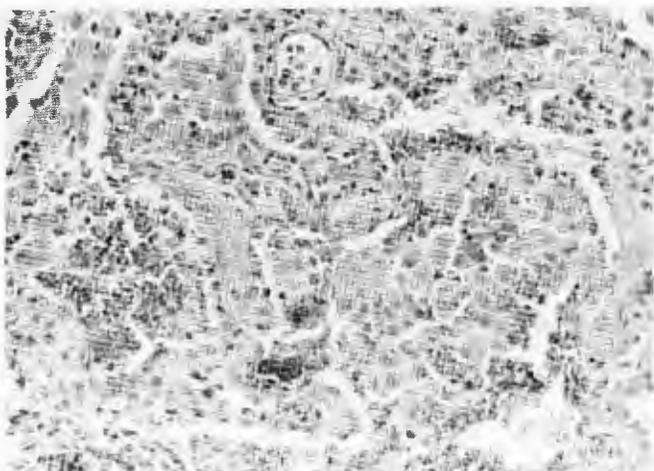


Figura 2. Neumonía intersticial descamativa. Nótese como la luz alveolar está ocupada por gran cantidad de macrófagos, con citoplasma espumoso. HE 400 X.

3. Neumonía intersticial linfoide.

Pertenece al grupo de las lesiones linfoproliferativas pulmonares. Es un proceso bilateral y multifocal. El intersticio está infiltrado por linfocitos y células plasmáticas en proporciones variables, es frecuente encontrar nodulos linfoides con o sin centros germinales. Algunos casos presentan pequeños granulomas, principalmente cuando se asocia a síndrome de Sjögren. No es raro encontrar asociado a esta lesión gamopatías policlonales. Su diagnóstico diferencial debe hacerse con linfoma

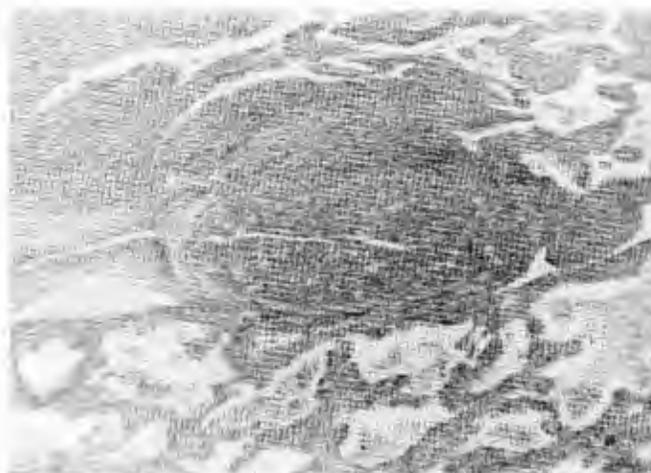


figura 3. Ejemplo de neumonía intersticial linfoide. El intersticio se observa ocupado por gran cantidad de células mononucleares, que corresponden a linfocitos y células plasmáticas. HE 160x.

linfocítico bien diferenciado. (figura 3)

4. Bronquiolitis Obliterante

La lesión se localiza en bronquiolos terminal y respiratorio en los que se observan focos de organización o rodeados de un infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear. El parénquima distal sólo presenta cambios secundarios a la obstrucción de vías aéreas. (figura 4)

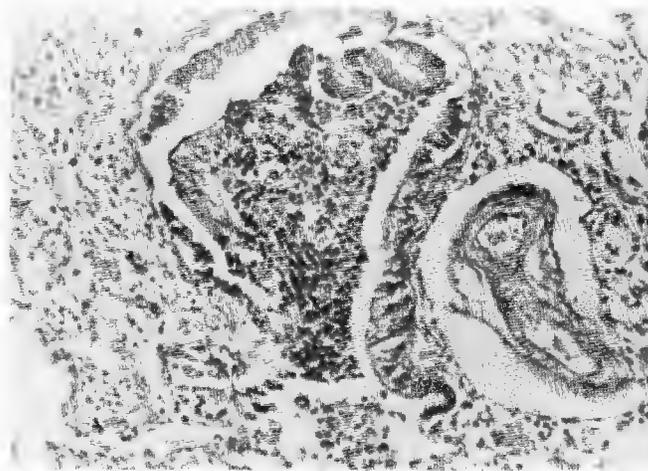


Figura 4. La fotomicrografía muestra un bronquiolo con masa polipoide en su interior que ocluye casi la totalidad de su luz. HE 160x.

5. Neumonía intersticial de células gigantes.

Esta variante se caracteriza por la presencia de una gran cantidad de células gigantes, así como, células mononucleares de forma irregular. Al mismo tiempo hay engrosamiento de los tabiques por tejido fibroso e infiltrado linfocítico y plasmocítico. Estas células no tienen inclusiones virales.

Los casos estudiados por el grupo del Hospital General S.S. correspondieron a: neumonía intersticial usual, 24 casos, linfoide, 7 casos; descamativa, 3 casos y alveolitis alérgica extrínseca, 12 casos.

Estos pacientes fueron sometidos a biopsia pulmonar, a cielo abierto, para diagnóstico y

TABLA IV

Grupo total:		57 pacientes
Grupo estudiado:	17 pacientes, sexo:	
		16 femenino
		1 masculino
Relación del material obtenido		
Inicio*	10 casos	
3 meses**	7 casos	
6 meses**	6 casos	
12 meses**	2 casos	

* Cielo abierto

** Tratamiento, biopsia transbronquial

TABLA V

Alteraciones bronquiolares encontradas

Ciliares:	Dos o varios axonemas en una sola membrana (cilio compuesto)
	Alteraciones en la membrana ciliar
	Pérdida de la relación 9+2
	- Ausencia de un par
	- Un tubulo extra
	- Desorganización
Otras:	Presencia de células mucoproducctoras
	Metaplasia escamosa
	Inflamación

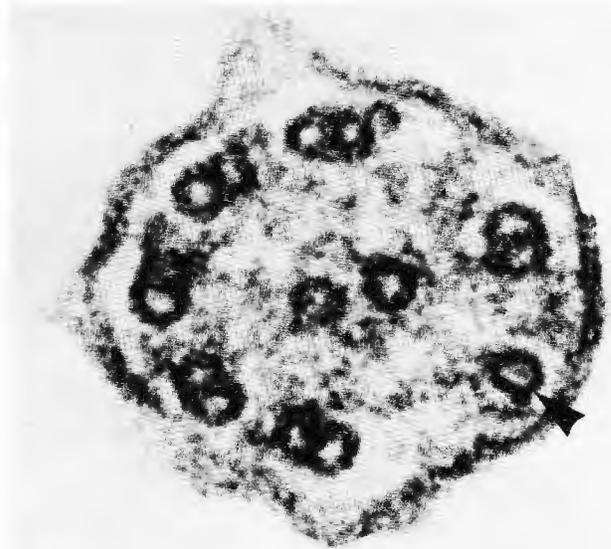


Figura 5.

Corte transversal de un cilio en el que se observa alteración de la clásica estructura 9 + 2. La flecha señala un microtúbulo único. (30,000X).

este material fue incluido para su estudio ultraestructural. De 57 pacientes, en 17 casos se tomaron biopsias transbronquiales, a los 3, 6 y 12 meses con la idea de correlacionar cambios ultraestructurales y tratamiento. (Tabla IV) Esto último no se realizó, pero al revisar el material ultraestructuralmente, se observó la existencia, hasta en un 80 por ciento de los casos con neumonía intersticial usual, de alteraciones ciliares que se describen en la Tabla V¹⁴.

Se consideró que estas alteraciones podían ser sólo una asociación de ambas lesiones, o ser secundarias al tratamiento con oxígeno, o daño ocasionado por la distorsión del perenquima normal debida al padecimiento de fondo¹⁴ (figura 5).

Por otro lado se estudiaron 13 pacientes, con el diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo y que cumplían con los puntos para diagnóstico de lesión intersticial. Estos pacientes tenían patrón restrictivo y la sorpresa fue el encontrar lesión exclusivamente a nivel bronquiolar, la cual consistió en infiltrado peribronquiolar por linfocitos¹⁵ esta entidad se conoce como bronquiolitis folicular y previamente se había asociado a reacción secundaria al tratamiento con penicilamina¹⁶ (figura 6). En estos casos ninguno de los pacientes la recibió; de lo que se concluyó que esta altera-

ción era una manifestación más, de la participación pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo¹⁵.

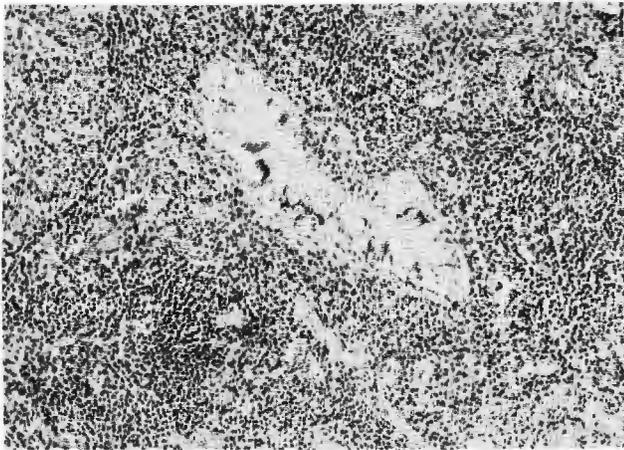


Figura 6. Fotomicrografía de un bronquiolo rodeado por un infiltrado mononuclear, que lo comprime y ocluye su luz. HE (100X).

De este mismo material, al analizar las membranas basales en dos de los casos se observaron depósitos electrodensos sugestivos de depósito de complejos inmunes. En estos casos la fluorescencia había sido negativa¹⁷ (figura 7).

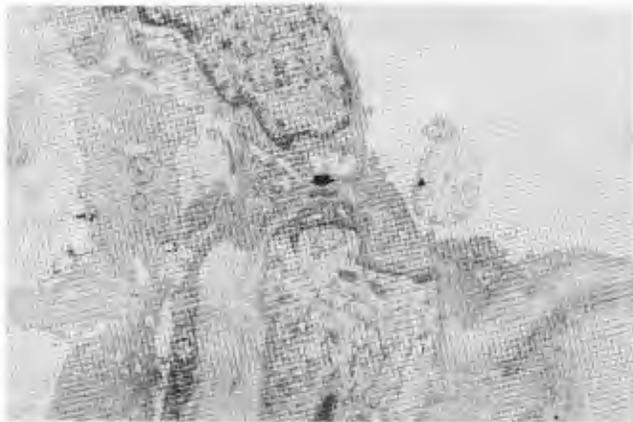


Figura 7. Micrografía del epitelio alveolar de un paciente con síndrome de Sjögren. La flecha indica la presencia de depósitos electrodensos en la membrana basal (6300X).

Hasta donde se sabe, sólo en lupus eritematoso se han detectado complejos inmunes en pulmón, pero no en Sjögren ni en artritis, lo que hace suponer que algunas de las lesiones encontradas en estas enfermedades, sí son

secundarias al depósito de complejos antígeno-anticuerpo, sustrato de las lesiones sistémicas y locales en otro órganos, en estas enfermedades.

Hablar del cuadro clínico, en la patología intersticial, es hablar de la disnea en todas sus fases de evolución. Son las pruebas funcionales las que califican a estos padecimientos como restrictivos, encontrando una disminución generalizada de todos los volúmenes pulmonares, así como de las capacidades y disminución en la difusión del monóxido de carbono. Un dato muy importante para el diagnóstico funcional, es la modificación de la hipoxemia con el ejercicio, misma que aumenta en los pacientes con lesión intersticial^{13 10}.

El estudio radiológico es el que le da el nombre a esta patología, ya que el patrón es intersticial y difuso¹ (figura 8). Inicialmente en la evolución de éstos pacientes podemos encontrar la imagen radiológica en vidrio despulido y de acuerdo a la evolución, la imagen puede variar de reticular, micronodular fino y grueso, hasta la etapa irreversible y terminal que es la imagen en panal de abeja¹.

Un cierto número de estos casos cursa con imagen radiológica normal y alteración sólo en las pruebas funcionales¹⁸.

Otras medidas para diagnóstico que se han aplicado a ésta patología son el lavado



Figura 8. Teleradiografía de tórax de una paciente con diagnóstico de neumopatía intersticial difusa. Obsérvese lo reducido de los campos pulmonares, el infiltrado reticulo-nodular bilateral.

bronquiolo-alveolar y el rastreo con galio. En ambos casos aún hay mucha discusión sobre su utilidad^{10, 3}.

Lo más inquietante, cuando uno tiene un paciente con estas alteraciones es, qué tratamiento darle, y la realidad es triste. Varios esquemas con inmunosupresores se han utilizado, pero sin mucho éxito¹⁹. El plan terapéutico que más se ha empleado es con

esteroides, a dosis de 1-2 mg, por kg, por día inicialmente, modificando la dosis de acuerdo a la evolución del paciente. Este esquema, bien llevado por el paciente y con un buen control médico da buenos resultados, mejorando la calidad de vida de los enfermos²⁰.

Como puede verse en este rápido repaso de las neumopatías intersticiales difusas, poco es lo que realmente se sabe y mucho lo que queda aún por estudiarse.

Referencias

1. Cano Valle F, Novelo RV, Fortoul Van Der Goes T, Hidalgo HK: Observación radiológica y clínica de las enfermedades intersticiales del pulmón. *Rev Med Hosp Gra.* 1978;41:381-387.
2. Cano Valle F: Enfermedades intersticiales del pulmón. *Rev Med. Hosp Gra.* 1978; 41:367-370.
3. Crystal RG, Buterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA: Interstitial lung diseases of unknown cause: Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract (first of two parts) *N Engl J Med* 1984; 310:154-166.
4. Liebow AA, Carrington ChB: The interstitial pneumonias. In *frontiers of pulmonary radiology.* Greene and Stratton Nueva York, 1968.
5. Hamman L. Rich A: Acute diffuse interstitial fibrosis of lungs. *Bull J Hopkins Hosp.* 1944; 74:177-204.
6. Kuthy PJ, Ponce de Leon HM: Fibrosis pulmonar intersticial y difusa. *Prensa Med Mex* 1971; 12:47-59.
7. Reporte de actividades (1983) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, S.S. México, D.F.
8. Keogh BA, Crystal RG: Chronic Interstitial lung disease. In *Current Pulmonology* Ed. Simmons Pulmonology Ed. Simmons DH Vol. 3. J. Wiley and sons, Nueva York, 1981.
9. Benavides LG, Martínez E: Fibrosis pulmonar familiar. *Rev Med Hosp Gral* 1978;41:419-425.
10. Fulmer J: An introduction to the interstitial lung disease. *Clin Chest Med.* 1982; 3:457-473.
11. Cano Valle F, Fortoul T, Hidalgo HK, Larraza O: Neumonía Intersticial Linfoide. *Rev Invest Clin (Mex.)* 1983;35:39-47.
12. Rutter JR, Sphyaher MA, Sticher H: The detection of etiologic agents in interstitial pulmonary fibrosis. *Human Pathol* 1973; 4:497-512.
13. Scadding JG: Lung biopsy in the diagnosis of diffuse lung diseases. *Br Med J* 1970; 2:557-564.
14. Cano Valle F, Fortoul T, Barrios R: Alteraciones ciliares en las neumopatías intersticiales, *Gac Med Mex* 1985; 121:61-69.
15. Fotoul Van Der Goes T, Cano Valle F y Barrios R: Bronquiolitishfolicular en enfermedad del tejido conjuntivo y su repercusión sobre arterias pulmonares. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1981; 51:267-272.
16. Epler GR, Snider GL, Gaensler AE, Cathcart ES, Fitzgerald M, Carrington CB: Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. A possible relationship to the use of penicillamine, *JAMA* 1979; 242:528-31.
17. Fortoul T, Cano Valle F and Barrios R: Alveolar basement deposits with rheumatoid lung and Sjögren's syndrome. An ultrastructural and immunofluorescence study (ABS). *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:A205.
18. Epler G, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JF, Carrington CB: Normal chest roentgenograms in diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298:934-939.
19. Ottro H, Mieth I: Morphologic and therapeutic changes of interstitial lung diseases. *Respiration* 1979;38:171-176.
20. Fortoul Van Der Goes T y Cano Valle F: Esteroides en las enfermedades intersticiales del pulmón. *Rev Med Hosp Gral* 1978; 41:429-432.