

## NEUMONÍA INTERSTICIAL LINFOIDEA (Reporte de dos casos)

Alcibey Alvarado González\*, Gabriela Chaves Brenes\*\*, Anabelle Picado Lagos\*\*\*

Key Word Index: Pulmonary fibrosis, interstitial pneumonia

### RESUMEN

Se presenta los dos primeros casos de Neumonía Intersticial Linfoidea reportados en Costa Rica. Se discute las características clínicas, biológicas, radiológicas e histológicas de la entidad así como la patogénesis propuesta, y se hace énfasis en el diagnóstico diferencial. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986; 7(1):49- 54].

### INTRODUCCIÓN

En 1966 Carrington y Liebow (1) describieron los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos de cinco pacientes adultos y un niño con neumonía intersticial caracterizada por la infiltración masiva de ambos pulmones por tejido linfoide. Le llamaron a esta entidad neumonía intersticial linfoidea.

Dos años después Liebow (10) clasificó las neumonías intersticiales en cinco grupos:

1. La neumonía intersticial usual (UIP)
2. La neumonía con afección alveolar difusa y bronquiolitis obliterante (BIP).
3. La neumonía intersticial descamativa (OIP)
4. La neumonía intersticial linfoidea (LIP)
5. La neumonía intersticial de células gigantes (GIP).

Entre 1968 y 1971, se han reportado 27 casos de esta entidad (2, 8, 12, 14, 15, 20).

En este artículo se presenta dos casos de pacientes cuyo cuadro clínico, radiológico, biológico e histológico se ajusta a los criterios establecidos y que son los dos primeros que se publican en Costa Rica.

#### Caso No. 1:

Paciente masculino, de 40 años de edad, agricultor, vecino de Osa, Puntarenas - Costa Rica.

\* Servicio de Neumología, Sección de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

\*\* Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

\*\*\* Servicio de Patología. Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

Fumador de 20 cigarrillos por semana hasta los 28 años de edad. Ingresó al Hospital San Juan de Dios, San José - Costa Rica, el 20 de marzo de 1984 con un cuadro de dos años de evolución caracterizado por tos seca, de predominio matutino, disnea de grandes esfuerzos, ortopnea ocasional y pérdida de peso de seis kilogramos. Tres baciloscopías de esputo en busca de bacilos ácido-alcohol resistentes, realizadas en otro hospital, fueron negativas. Cuatro meses antes del ingreso recibió tratamiento antifímico con tres drogas, pero no hubo mejoría. Otros antecedentes familiares y personales no fueron de interés. Al examen físico presentó una presión arterial de 110/60, una frecuencia cardíaca de 80 por minuto y una temperatura de 36.8°C, con una frecuencia respiratoria de 24 por minuto. El paciente estaba consciente, orientado, sin cianosis, dificultad respiratoria ni acropaquias. La semiología pulmonar era completamente normal, así como la exploración cardíaca, abdominal y neurológica. No hubo crecimientos glandulares ni se palpó adenopatías. La radiografía de tórax mostró un infiltrado pulmonar. La gasometría arterial reveló hipoxemia con el esfuerzo (Cuadro 1). Las pruebas de función respiratoria (Cuadro 2), realizadas en un equipo automatizado (Ohio Medical Products) eran compatibles con un defecto funcional ventilatorio restrictivo.

La broncoscopia fue normal, al igual que la citología del aspirado bronquial y la baciloscopia del mismo. A los veintidós días del ingreso se realizó biopsia de pulmón a cielo abierto la cual mostró una neumonitis intersticial linfoidea.

Fueron normales o negativos los siguientes exámenes: hematocrito, leucograma, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, glicemia, nitrógeno uréico y creatinina, proteínas totales y fraccionadas, sodio, calcio y fósforo en sangre, factor reumatoideo, células L.E. y anticuerpos antinucleares. Tres baciloscopías de esputo por bacilos ácido-alcohol resistentes fueron negativas.

Se le dio tratamiento con prednisona a la dosis de 60 miligramos por día por vía oral. Los con-

**CUADRO 1**

**RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS GASOMÉTRICOS  
EN DOS PACIENTES CON NEUMONÍA INTESTINAL LINFOIDEA**

	CASO N° 1		CASO N° 2	
	Basal	Postesfuerzo	Basal	Post esfuerzo
PH	7.4	7.4	7.36	7.36
PCO <sub>2</sub> (Torr)	29	28.5	28	30
PO <sub>2</sub> (Torr)	65	58	83	77
HCO <sub>3</sub> (Meq/L)	17.5	18.9	15.5	16.8
Sat. Hg. % N°	91.9	90	95	95

N° = Porcentaje de saturación de la hemoglobina.

**CUADRO 2**

**RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE  
FUNCIÓN PULMONAR DE DOS PACIENTES  
CON NEUMONÍA INTERSTICIAL LINFOIDEA**

	CASO N° 1	CASO N° 2
FVC, % predicho	58 %	57
FEV1 /FVC, %.	113 %	105 %
FEF 25-75 % predicho	112 %	87 %
FEF 50-75 % predicho	93 %	70
VC %	70	58
TLC %	72	70
MVV %	74	59

FVC = Capacidad Vital Forzada.  
 FEV1 = Volumen Forzado Espirado en un segundo.  
 FEV1/FVC % = Volumen espirado forzado expresado como porcentaje de la capacidad vital forzada.  
 FEF 25-75 % = Flujo espirado forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada.  
 FEF 50-75 % = Flujo espirado forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada.  
 VC = Capacidad Vital.  
 TLC = Capacidad Pulmonar Total.  
 MVV = MAXIMA VENTILACIÓN VOLUNTARIA.

troles posteriores en la consulta externa evidencian buena respuesta clínica, radiológica y funcional.

**Caso No. 2:**

Paciente femenina, de 21 años de edad, ama de casa, vecina de San José, Costa Rica. No existían antecedentes personales ni familiares de importancia. Ingresó al Hospital San Juan de Dios el primero de noviembre de 1984 con un cuadro de un mes de evolución de disnea al caminar 5-10 metros en terreno plano, tos con expectoración amarillenta, de predominio matutino y dolor torácico retroesternal, opresivo que aumentaba con la inspiración profunda. Al examen físico presentó una presión arterial de 110/70, una frecuencia cardíaca de 110 por minuto, una temperatura de 37°C y una frecuencia respiratoria de 16 por minuto. A la auscultación torácica se escuchaban crepitaciones inspiratorias, difusas, en ambos campos pulmonares, predominando en las bases. El resto del examen físico no reveló datos anormales.

La radiografía de tórax mostró un infiltrado intersticial muy tenue, difuso y bilateral.

La gasometría arterial evidenció hipoxemia con el esfuerzo (Cuadro 1).

Las pruebas de función respiratoria (Ohio Medical Products) presentaban un defecto funcional ventilatorio restrictivo, (Cuadro 2).

El día veintitrés de su internamiento se le realizó una broncoscopia con biopsia transbronquial, la cual mostró infiltración intersticial linfocitaria.

El proteinograma fue como sigue:

Proteínas totales = 8.6 gramos/DI: albúmina = 3.7 gramos/DI, globulinas = 4.9 gramos/DI. Ig = A—262 mgrs/DI (Normal = 90-325). Ig-G = 1790 mgrs/DI (Normal = 800-1.800) Ig-M = 445 mgrs/DI (Normal = 70-280).

Fueron normales o negativos los siguientes exámenes: hematocrito, leucograma, glicemia, nitrógeno uréico y creatinina, sodio, calcio y fósforo en sangre, factor reumatoideo, células L.E., anticuerpos antinucleares y crioglobulinas. La citología del esputo y de aspirado bronquial, así como tres baciloscopías de esputo por bacilos ácido-alcohol resistentes fueron negativas.

Se le inició tratamiento con prednisona a la dosis de 40 miligramos por vía oral, por día. La paciente se encuentra actualmente completamente asintomática, con radiografía de tórax normal y con marcada mejoría en las pruebas de función respiratorias.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo heterogéneo de desórdenes del tracto respiratorio inferior, caracterizado por daño a las paredes alveolares y pérdida de la función de las unidades alveolo-capilares. En dos terceras partes de los casos la causa no puede ser identificada. (5) Dichas enfermedades afectan a más de 10 millones de personas en los Estados Unidos de Norte América. (9).

En Costa Rica, el primer caso de fibrosis intersticial pulmonar idiopática fue descrito por Cordero Zúñiga en 1950 (3). Desde ese año y hasta la actualidad no conocemos reportes de fibrosis pulmonar en este país, ni de neumonitis intersticial linfocítica. Esta entidad fue descrita como una variante de la fibrosis pulmonar (10-12) que afecta predominantemente a las mujeres y usualmente aparece como un proceso bronco-pulmonar de lenta resolución, remontándose los síntomas a tres o más años en casi el 50 por ciento de los casos, como el paciente masculino que se presenta. Otras veces es la disnea de esfuerzo, la tos y el dolor torácico lo que motiva la consulta. En una serie de 18 pacientes (10) sólo en dos casos la sintomatología tenía menos de un año de evolución, como en la paciente del caso segundo presentado aquí. Finalmente en otro grupo de pacientes, es otra enfermedad la causa del hallazgo de la neumonitis, tales como: miastenia, enfermedad de Waldenström, Síndrome de Sjögren, y otras.

Ninguno de los dos pacientes en discusión había tomado medicamentos de los que se conocen que causan afección pulmonar, ni habían tenido exposición ocupacional, uso o abuso de drogas ni contacto con factores capaces de causar alveolitis alérgica extrínseca. Tampoco se apreciaron signos de afección difusa del colágeno, signos oculares o salivares, adenopatías o acro-

paquias.

Desde el punto de vista radiológico, existe en la neumonitis linfocítica una infiltración difusa y bilateral, usualmente con un componente mixto: alveolar e intersticial (8). Este infiltrado intersticial puede ser retículo-nodular en la mitad de los casos y reticular puro en la otra mitad (12). La entidad puede evolucionar, como las otras variantes histológicas, hacia el pulmón del estadio final o pulmón "en panel" (7,18), y con compromiso no sólo de las regiones basales sino también de los ápices pulmonares (13). Debe recalarse el hecho de que entre un 15 y un 30 por ciento de los pacientes con enfermedades intersticiales probadas por biopsia pueden tener una radiografía de tórax normal (4,6), lo que significa que las pruebas de función pulmonar y la hipoxemia con el esfuerzo son un índice más sensible que la radiografía de tórax, sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad (18).

Los exámenes biológicos no mostraron alteraciones significativas en las pruebas realizadas y sólo cabe destacar una disproteinemia en el segundo caso. Esta alteración proteica ya había sido descrita por otros autores (2,15), aunque Liebow señala en su serie que no todos los pacientes presentaban disproteinemia (12), y no es claro en la literatura cuál es el porcentaje real de este hallazgo en la neumonía intersticial linfocítica. La hipergammaglobulinemia puede ser de tipo Ig-G o Ig-M, como ocurrió en uno de los casos presentados. Los pacientes con hipergammaglobulinemia tienden a tener más comúnmente manifestaciones extrapulmonares (12).

El diagnóstico de la neumonía intersticial linfocítica es histológico, ya sea por biopsia a cielo abierto de pulmón, como en el primer paciente, o por biopsia transbronquial, como en la paciente de sexo femenino (18).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con varias entidades, fundamentalmente la infiltración pulmonar de los linfomas y los pseudolinfomas. En 1963 Saltzstein sentó las bases del diagnóstico de estas dos entidades (16). El diagnóstico de pseudolinfoma pulmonar se basa en la presencia de un infiltrado mixto con predominio de linfocitos maduros, centros germinales verdaderos (no solo nódulos de linfocitos), y la ausencia de adenopatías linfomatosas. De todos ellos el más útil es la presencia de centros germinales. El aspecto opuesto de infiltrado uniforme de linfocitos, especialmente no maduros, ausencia de verdaderos centros germinales y la presencia

de adenopatías linfomatosas condicionan el diagnóstico de linfoma. La infiltración pleural por nódulos formados por linfocitos inmaduros implica la malignidad del proceso.

Saltzstein reconoce que éstos eran los criterios De Rappaport para los ganglios linfáticos, modificados para aplicarlos al pulmón. El mismo señalaba que el tamaño de la lesión, la tendencia al crecimiento intraseptal en su periferia y más sólido en el centro, y la tendencia a crecer por los bronquiolos no son elementos que ayuden al diagnóstico diferencial. De todas maneras, la diferenciación histológica es difícil a veces y sólo una cuidadosa observación del paciente durante un tiempo permite afirmar el diagnóstico definitivo.

Liebow (10) sostiene que la neumonía intersticial linfoidea posee todas las características de un pseudolinfoma, excepto que es lo suficientemente difusa para producir las mismas características clínicas de otras neumonías intersticiales. La infiltración por linfocitos maduros es puramente intersticial, afecta el tejido pulmonar e incluye bronquiolos y arterias y tiende a extenderse por los septos interlobulares (líneas de Kerley). Ocasionalmente aparecen centros germinales. El infiltrado puede ser linfoplasmocitario (8). En algunos puntos se encuentran depósitos intersticiales de "paraamiloides", el cual no tuvo valor que el diagnóstico diferencial en los casos de Carrington (1) y en un caso de McFarlane y colaboradores (13).

Diferenciar esta entidad de la alveolitis alérgica extrínseca puede resultar difícil y es la historia clínica y los estudios inmunológicos lo que hacen la diferenciación. En Costa Rica no existen reportes de alveolitis alérgica extrínseca. Ello, y la ausencia de exposición de ambos pacientes a polvos orgánicos excluyen virtualmente esta consideración diagnóstica. Una nueva entidad descrita por Liebow (11), la granulomatosis linfomatoide, se podría confundir con la neumonitis intersticial linfoidea, pero la característica de infiltrado proliferativo angiocéntrico y angiodestructivo, usualmente acompañado de necrosis del parénquima y de mitosis, como se ve en la granulomatosis linfomatoide estaban ausentes en las biopsias de los pacientes del actual reporte.

La diferenciación con las otras neumonías intersticiales debe hacerse fundamentalmente basándose en el tipo de célula: linfoplasmocitaria, que es la que infiltra el intersticio pulmonar (12). Sin embargo, debe mencionarse que la diferenciación con otras formas histológicas no siempre es fácil (19) y pueden coexistir varios componen-

tes histológicos en una biopsia.

La etiología y patogénesis no es clara. Se han propuesto como mecanismos patogénicos dis turbios genéticos, reacción de hipersensibilidad retardada a estímulos desconocidos, auto-anticuerpos, complejos antígeno-anticuerpo e incluso estimulación antigénica por virus oncogénico tipo A, que produzca infiltración linfoide en el intersticio y acúmulo de Ig-M en la lámina basal del epitelio así como elevación de la misma en sangre (17). La neumonitis linfoidea ha sido reportada ocurriendo con desórdenes autoinmunes como miastenia gravis, gammopatía monoclonal y policlonal, hipogammaglobulinemia, anemia perniciosa, síndrome de sensibilización eritrocitaria, síndrome de Sjögren y hepatitis crónica activa (18), todo lo cual hace atractiva la hipótesis de un desorden autoinmune, pero no ha sido demostrado.

El tratamiento de la afección, para algunos autores, es sintomático (8), ya que los reportes de respuesta a corticosteroides no son alentadores. Al parecer los pacientes que tienen menos de un año de evolución de los síntomas previo al diagnóstico, tienen una respuesta más favorable a los esteroides que los que tienen más de dos años de evolución (19). En algunos subgrupos de pacientes, las lesiones pulmonares se reabsorben completamente con terapia esteroidea (por ejemplo pacientes con síndrome de Sjögren e Ig-M elevada (12); sin embargo, en otros subgrupos no ha habido cambios en las lesiones, así como tampoco evidencia de progresión. Por lo tanto a pesar de esto, el tratamiento de elección hasta el momento actual son los esteroides. Se ha utilizado también la ciclofosfamida y dorambucil (18), pero en muy pocos casos como para poder obtener conclusiones válidas. La evolución de la enfermedad es lenta (12); el pronóstico es difícil de predecir y también lo es reducir o suspender la terapia (18).

Este neumonitis es diferente debido a su patrón histológico distintivo; sin embargo, su asociación con una variedad de desórdenes inmunes y su inconsistente respuesta a los esteroides no apoyan el concepto de que sea un desorden pulmonar clínico específico (18).

Ya que esta entidad va asociada a diversos procesos inmunológicos y a alteraciones proteicas importantes, es preciso mantener ante estos enfermos una actitud vigilante y un estudio clinicobiológico completo para valorar su evolución (8).

## ABSTRACT

*A description of two patients with Lymphoid inter-*

*stitial pneumonitis treated at Hospital San Juan de Dios during 1984 is presented.*

*These are the first two cases diagnosed in Costa Rica.*

*A discussion is made on the clinical, biological, histological and roentgenographic features and the possible pathogenic mechanisms of the disorder.*

*The differential diagnostic and treatment are outlined.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrington, C.B.; Liebow, A.A. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Am. J. Pathol.* 1966; 48:36-40.
2. Church, A.J.; Isaacs, H.; Saxon, A. Kenns, G.T.; Richards, W. Lymphoid Interstitial Pneumonitis and Hypogammaglobulinemia in Children. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1981; 124:491-496.
3. Cordero, Z.; Urcuyo, C. Neumofibrosis Intersticial. *Revista Médica de Costa Rica.* 1950; 16 (192):81-83.
4. Crystal, G.R.; Gadek, E.J.; Ferraus, E.J.; Fulmer, D.J.; Line, R.B.; Hunninghake, W.G. Interstitial Lung Disease: Current Concepts of Pathogenesis, Staging and Therapy. *Am. J. Med.* 1981; 70:542-568.
5. Crystal, G.R.; Bitterman, B.P.; Rennard, I.S.; Hance, J.A.; Keogh, A.B. Interstitial Lung Disease of Unknown Cause; Disorders Characterized by Chronic Inflammation of the Lower Respiratory Tract (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 310:154-166.
6. Gaensler, A.E.; Carrington, B.C. Open Biopsy for Diffuse Infiltrative Lung Disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1980; 30:411 - 426.
7. Generaux, P.G. The End-Stage Lung. Pathogenesis, Pathology and Radiology. *Radiology.* 1975; 116:279-289.
8. Guerra, F.J.M.; Vidal, L.G.; Sancho, E.J.M.; Bardi, A.F. Neumonía Intersticial Linfocitaria, A. propósito de un caso. *Rev. Clin. Esp.* 1979; 154:147-150.
9. Luce, M.J. Interstitial Lung Disease. *Hosp. Pract.* 1983; 18:173-189.
10. Liebow, A.A. New Concepts and Entities in Pulmonary Disease. In "The Lung". Ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1968; 22-30.
11. Liebow, A.A.; Carrington, C.B.; Friedman, P.J. Lymphomatoid Granulomatosis. *Hum. Pathol.* 1972; 3:457-458.
12. Liebow, A.A.; Carrington, B.C. Diffuse Pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med. Clin. North Am.* 1973; 57:809-843.
13. Strimlan, V.C.; Rosenow III, C.E.; Weiland, H.L.; Brown, R.L. Lymphocytic Interstitial Pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88:616-621.
14. Macfarlane, A.; Davies, D. Diffuse lymphoid interstitial pneumonia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1970; 54:747-750.
15. Moran, T.J.; Totten, R.S. Lymphoid interstitial pneumonia with dysproteinemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1970; 54:747-750.
16. Montes, M.; Tomasi, T.B. Jr.; Nochren, T.H. Lymphoid interstitial pneumonia with monoclonal gammopathy. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1968; 98:277-300.
17. Saltzstein, S.L. Pulmonary malignant lymphoma and pseudolymphomas: Classification, therapy and prognosis. *Cáncer.* 1963; 16:928-940.
18. Sutinen, S.; Huhti, E. Ultraestructura of Lymphoid Interstitial Pneumonia. Virus-like Particle in Bronchiolar Epithelium of a Patient with Sjögren's Syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 1977; 67:328-333.
19. Winterbaver, H.R.; Hammar, P.S.; Hallman, O.K.; Hays, E.J.; Pardee, E.N.; Morgan, H.E.; Allen, D.J.; Moores, D.K.; Bush, W.; Walker, H.J. Diffuse Interstitial Pneumonitis. *Am. J. Med.* 1978; 65:661-672.
20. Young, R.C.; Tillman, R.L.; Burton, A.F.; Sampson, C. Lymphoid Interstitial Pneumonia with polyclonal gammopathy. *J. Natl. Med. Ass.* 1969; 61:310-315.