

## ALVEOLITIS FIBROSANTE CRIPTOGÉNICA (Una revisión de 12 pacientes)

Alcibey Alvarado González\*, Lilliam Harley Jiménez\*\*

### RESUMEN

*Doce pacientes con alveolitis fibrosante criptogénica fueron estudiados y diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios, Costa Rica, desde 1965 hasta 1985. El grupo incluyó siete mujeres y cinco hombres, con una edad promedio de 40.5 años. Sus síntomas principales fueron tos, disnea y pérdida de peso. El hallazgo radiológico fundamental fue un infiltrado intersticial retículo-nodular. Los estudios de función pulmonar mostraron un patrón de disfunción ventilatoria restrictiva con hipoxemia basal. Las biopsias de pulmón mostraron cuatro de los cinco patrones histológicos clásicamente descritos en la literatura: siete pacientes con la forma usual de la fibrosis; dos con la forma linfocítica; dos con predominio de células gigantes y un caso con la forma decamativa. La variante asociada con bronquiolitis obliterante no se encontró en la casuística presentada. Ocho pacientes se trataron con esteroides. En seis de ellos se observó una respuesta clínica adecuada. Dos de cuatro pacientes no tratados con esteroides fallecieron. Se hace una discusión de la etiopatogénesis de la entidad, de las nuevas técnicas para el seguimiento de la enfermedad y la necesidad de hacer un diagnóstico histológico temprano e iniciar un tratamiento en la etapa de inflamación, para evitar la progresión a la fibrosis. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986; 7 (4):357-363].*

### INTRODUCCIÓN

Fibrosis pulmonar es un término morfológico y descriptivo que se refiere a un excesivo depósito de tejido fibroso en el intersticio de los pulmones y ocurre en una amplia variedad de enfermedades (10,27) que incluyen:

1. Las enfermedades granulomatosas (tuberculosis, micosis, sarcoidosis y alveolitis alérgica extrínica).
2. Las enfermedades del colágeno (esclerodermia, artritis reumatoide, polimiositis y síndrome de Sjögren).

3. Las neumoconiosis (silicosis y asbestosis).
4. Condiciones asociadas a hipertensión post capilar de larga evolución y edema pulmonar recurrente, con organización posterior del edema en el intersticio y en los espacios alveolares.
5. Fibrosis por irradiación del pulmón.
6. Invasión neoplásica del intersticio pulmonar, particularmente linfagítica.
7. Fibrosis pulmonar inducida por drogas (busulfan, bleomicina, metotrexate, otras).
8. Enfermedades de etiología no conocida como microlitiasis alveolar, hemosiderosis pulmonar idiopática, síndrome de Goodpasture, histiocitosis X, proteinosis alveolar, neurofibromatosis de Von Recklinghausen y alveolitis fibrosante criptogénica, también conocida como fibrosis pulmonar intersticial idiopática, y que es la entidad que se aborda en este informe.

Esta entidad comparte dos elementos comunes: la fibrosis y el compromiso fundamentalmente intersticial, por lo que también se le conoce como fibrosis pulmonar difusa. Por ser la etiología desconocida, se le agrega el término de idiopática. Hoy en día se la define como un desorden crónico caracterizado por inflamación, lesión y fibrosis de las estructuras alveolares y consecuentemente, una pérdida de las unidades alveolo-capilares, de causa desconocida (7).

La fibrosis pulmonar difusa idiopática fue descrita por primera vez por Hamman y Rich en 1944 (16) como un síndrome caracterizado por una neumonía intersticial de rápida evolución, que llevaba a los pacientes a la muerte en menos de un año. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con fibrosis pulmonar difusa idiopática reportados posteriormente tienen un curso más prolongado (erróneamente denominado Síndrome de Hamman y Rich crónico). En 1964 Scadding (30) introduce el término alveolitis fibrosante criptogénica y en 1969, Liebow y Carrington (20) definen cinco variedades histológicas de la fibrosis, discutiendo los hallazgos radiológicos y clínicos de estos grupos.

En Costa Rica, la primera descripción clínica (sin comprobación histológica) fue realizada por Cordero Zúñiga en 1950 (5). Desde entonces no hubo reportes de la entidad hasta en 1986,

\* Servicio de Neumología. Hospital San Juan de Dios, San José-Costa Rica.

\*\* Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica, San José Costa Rica

en que se describen los dos primeros casos de neumonitis intersticial linfocítica (1) que es una de sus variantes histológicas.

En esta oportunidad se realiza un análisis de 12 pacientes con alveolitis fibrosante criptogénica y se revisa sus hallazgos clínico-patológicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó 600 expedientes con el diagnóstico de "fibrosis pulmonar". Se encontró 12 casos que, además de cumplir los criterios clínicos, radiológicos y funcionales de la entidad, tenían un diagnóstico histológico inequívoco de fibrosis pulmonar difusa idiopática.

Se excluyó todos aquellos casos que tuvieron causas conocidas de fibrosis.

Los doce pacientes fueron diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica desde 1965 hasta 1985. El grupo consta de siete mujeres y cinco hombres con un ámbito de edad de 14 a 64 años (promedio de 40.5 años).

## RESULTADOS

Todos los pacientes sintomáticos cuando las anomalías fueron encontradas en las radiografías de tórax. Los síntomas más comunes fueron: tos (12 pacientes); disnea (11 pacientes) y pérdida de peso (6 pacientes). Otros síntomas menos frecuentes fueron astenia, adinamia y dolor pleurítico. Tres pacientes tuvieron un cuadro viral previo con compromiso de vías aéreas superiores. La duración de los síntomas, antes del diagnóstico, varió de 15 días a 5 años, pero la mayoría fue diagnosticada durante el primer año desde el inicio de su sintomatología. Dos pacientes eran fumadores, otros dos estuvieron expuestos al humo de leña; en 2 no se recogió el antecedente y 6 pacientes eran fumadores. Sólo una paciente era de raza negra.

Al examen físico once pacientes presentaron crepitaciones bilaterales y tres pacientes tuvieron sibilancias. Cinco pacientes tuvieron taquicardia, cianosis y tiraje supraesternal y subcostal. La hepatomegalia y edemas podálicos sólo se encontraron en dos pacientes.

Las radiografías de tórax mostraron un infiltrado intersticial en los 12 casos, con un patrón retículo-nodular en siete, reticular puro en dos, nodular en dos, mixto (alveolar e intersticial) en uno, y retículo nodular y alveolar en uno. Dos pacientes presentaron paquipleuritis apical, uno tuvo neumotórax y uno tuvo adenopatías hiliares. La paciente que tuvo neumotórax también

presentó la imagen radiológica de panal de abeja.

El paciente que tuvo infiltrado mixto tuvo evidencia de edema pulmonar agudo.

Las pruebas de función pulmonar realizadas en 10 pacientes mostraron un patrón de disfunción ventilatoria tipo restrictivo en un nueve y un patrón obstructivo en un paciente; e hipoxemia basal en todos.

En tres pacientes hubo hipoxemia con el esfuerzo y en dos pacientes la capacidad de difusión estuvo disminuida. Hubo dos casos en los que no se realizaron las pruebas de función respiratoria.

La velocidad de sedimentación globular realizada en ocho pacientes varió de 15 a 68mm/ hora con un promedio de 32.5. El factor reumatoide fue negativo en 7 pacientes, positivo a títulos bajos (1:8) en dos y no se hizo en 3. Las células L.E. fueron negativas en siete pacientes en que se estudiaron. Los anticuerpos antinucleares fueron negativos en cuatro casos, positivos en un caso (1:256) y no se determinaron en siete pacientes. Un paciente mostró una disproteinemia con elevación de IgM y era portador de una neumonía intersticial linfocítica. Los doce pacientes tuvieron baciloscopías negativas por bacilos ácido-alcohol resistentes, y en siete los frotis por hongos fueron negativos.

La P.P.D. sólo fue positiva en un caso. Un paciente tuvo evidencia electrocardiográfica de cor pulmonale y otro de miocarditis. En ninguno de los casos se determinaron anticuerpos anti D.N.A.; antimúsculo liso y antitiroideos. Tampoco se hizo lavado bronquiolo-alveolar ni gammagrafía de pulmón con galio 67.

El diagnóstico histológico fue establecido en los 12 casos por biopsia a cielo abierto (6 casos) y por biopsia transbronquial (6 casos) encontrándose cuatro de los cinco patrones histológicos descritos en la literatura: siete de fibrosis pulmonar tipo usual, dos de tipo linfocítico, dos con infiltrado por células gigantes y uno con el tipo descamativo. No se encontró la variedad de fibrosis asociada a bronquiolitis. En dos casos hubo evidencia de panalización y en un caso neoformación de músculo liso.

Ocho de los doce pacientes fueron tratados con corticosteroides (dos de los cuales desarrollaron hábito cushingoides) y cuatro pacientes no recibieron dicho tratamiento. Del grupo tratado con esteroides dos murieron por una insuficiencia respiratoria progresiva y seis están vivos; tres con disnea de medianos esfuerzos y tres asintomáticos; con un ámbito de supervivencia de dos meses a tres años. De los cuatro pacientes que no recibieron corticosteroides, dos fallecieron,

uno vivió cinco años y diez meses y en el otro no se tiene información sobre la evolución. De los cuatro pacientes que fallecieron, uno tenía 59 años pero los otros tres tenían menos de 20 años de edad.

## DISCUSIÓN

Alveolitis fibrosante criptogénica es el término que mejor describe la entidad (30), ya que tiene una serie de sinónimos que pueden confundir a los lectores que no están habitualmente relacionados con esta patología. Estos sinónimos son:

neumonía intersticial, neumonía intersticial organizada, neumonitis intersticial crónica, fibrosis pulmonar difusa idiopática, fibrosis intersticial difusa aguda de los pulmones, enfisema bronquiolar, cirrosis muscular, alveolitis esclerosante crónica difusa y síndrome de Hamman-Rich (10). Dicha patología parece ocurrir más frecuentemente en las mujeres que en los hombres. El ámbito de edad es variable (20). El paciente mayor de la actual serie tenía 64 años y el más joven 14 años. Once de los doce pacientes fueron de raza blanca, pero la entidad se ha descrito en pacientes de raza negra (24, 35). Ninguno de los pacientes tenía historia familiar de fibrosis, sin embargo se han descrito casos de fibrosis pulmonar familiar (4).

Los síntomas más comunes son tos, disnea y pérdida de peso significativa (de 3-18 kg. en la casuística presentada). La disnea es usualmente de esfuerzos y generalmente progresiva en los casos no tratados y en los casos fatales. La tos frecuentemente es seca o con escasa cantidad de esputo mucoso, aunque puede ser hemoptica (10), hecho que no ocurrió en los pacientes en discusión. Son hallazgos menos frecuentes la astenia, adinamia, mal estado general y dolor pleurítico. Al examen físico, las crepitaciones se auscultan prácticamente en todos los pacientes (4, 7, 9, 10, 20, 23, 31).

El hipocratismo digital es más frecuente en ciertas variantes como la del tipo usual (70-83%); y menos frecuente en otras variantes como en la linfocítica (32). En la serie actual, sólo se encontró en dos casos. No se encontró en la casuística presentada, la osteoartropatía hipertrófica pulmonar (13).

Las radiografías de tórax evidencian marcada similitud en muchos de los casos. Siete pacientes presentaron el patrón retículo-nodular y los otros patrones fueron poco frecuentes (nodular puro, reticular puro y mixto) o estuvieron ausentes como el patrón de "vidrio-esmerilado" que es más frecuente en la forma descamativa (10). Sin embargo, la radiografía de tórax es de poco

valor en el diagnóstico etiológico de las enfermedades intersticiales y en el de la alveolitis fibrosante criptogénica (11). De hecho, hasta un 30 por ciento de los pacientes con enfermedad demostrada por biopsia, tienen una radiografía de tórax normal. La ausencia de radiografías normales en la serie presentada sugiere que el diagnóstico se hizo ya en estadios relativamente avanzados. Otro problema con la radiografía de tórax en esta patología, es que no es sensible ni específica para el seguimiento de la alveolitis, para detectar los estadios tempranos de la enfermedad, ni predecir el pronóstico y la respuesta al tratamiento (6, 9, 23); e incluso, el cambio en la radiografía, usualmente no correlaciona con el deterioro o mejoría clínica (23). El patrón de panal de abeja generalmente indica fibrosis pulmonar difusa avanzada y es el estadio final de una serie de patologías intersticiales (10, 14, 29), incluida la alveolitis fibrosante criptogénica. Este patrón radiológico quístico sí correlaciona con un daño severo e irreversible, con la ausencia de respuesta al tratamiento y un mal pronóstico, como lo demuestran los dos pacientes de la serie que presentaron dicha imagen radiológica, los cuales fallecieron en un lapso menor de un mes después de realizado el diagnóstico. Estos quistes pueden romperse y generar un neumotórax, como se observó en uno de nuestros pacientes.

Los estudios de función pulmonar usualmente muestran un patrón ventilatorio de tipo restrictivo (2,6,7,23). La clásica reducción de la capacidad vital es mínima en los estadios tempranos y se vuelve más pronunciada a medida que progresa la inflamación y la fibrosis (21). Nueve de 10 pacientes presentaron esta alteración. Un paciente mostró un patrón de tipo obstructivo. Este evento es inusual pero es explicable, ya que la fibrosis e inflamación peribronquial producen obstrucción de la pequeña vía aérea y por lo tanto obstrucción al flujo aéreo y atrapamiento de aire. (2, 8, 9, 21).

Todos los pacientes tuvieron hipoxemia basal debido a un trastorno ventilación-perfusión y no por bloqueo alveolo-capilar (21); sin embargo en los estadios iniciales la  $paO_2$  basal puede ser normal, pero baja con el esfuerzo por aumento de la gradiente alveolo-arterial de oxígeno (6, 11, 21). En dos pacientes en que se realizó, la capacidad de difusión estuvo disminuida, indicando una disminución en el área de la membrana alveolo-capilar (6, 11, 21). Los exámenes de difusión e intercambio gaseoso postesfuerzo son los índices más sensibles para la alveolitis en la fibrosis (6). Es frecuente encontrar una hiperventilación con alcalosis respirato-

ria condicionada, no por la hipoxemia, sino por reflejos mecánicos del pulmón (21, 23, 26). En el pulmón del estadio final hay hipercapnia y acidosis respiratoria (21).

Los exámenes de laboratorio que más destacan, son la elevación de la velocidad de sedimentación globular y disproteinemia con hipergamaglobulinemia (2); sin embargo, sólo estuvo presente en un paciente de la actual serie. De todas maneras, los resultados de estos exámenes correlacionan poco con la actividad de la alveolitis, por lo que ha sido necesario utilizar otros estudios, (3, 6, 22, 23, 29).

El lavado bronquiolo-alveolar es una técnica sencilla de realizar con el broncoscopio flexible (22) y las células obtenidas reflejan las células efectoras presentes en el intersticio (6). En presencia de un desorden intersticial, un porcentaje de neutrófilos mayor del 10 por ciento en el lavado bronquiolo-alveolar sugiere una alveolitis fibrosante criptogénica o asbestosis (6, 7, 23). Realmente la alveolitis fibrosante criptogénica representa un desorden relativamente único:

una acumulación crónica de neutrófilos en un órgano (pulmón) sin la presencia de infección (18). Sin embargo, algunos autores consideran que se necesitan estudios adicionales antes de que se pueda considerar de rutina esta técnica en el diagnóstico de enfermedades intersticiales (11, 22).

La otra técnica de reciente introducción es la gamagrafía con galio 67, (3) que permite detectar el tejido inflamatorio, pues se une a los linfocitos y a los granulocitos de la alveolitis (6). La técnica correlaciona con el grado de celularidad y con los resultados de biopsia y lavado bronquioloalveolar (3), pero no con el grado de fibrosis; por lo tanto, es un método no invasivo para seguir el curso de la alveolitis y la respuesta a la terapia (7), aunque no es diagnóstico específico (6). Ambos métodos permiten al clínico tomar decisiones racionales en la terapéutica. Ninguno de estos dos métodos fueron practicados en la serie presentada ni se dispone de ellos actualmente en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

En el momento actual un diagnóstico definitivo requiere un estudio histológico (21,32) y en general, en las enfermedades intersticiales es necesaria la biopsia, a no ser que la enfermedad haya estado estable por muchos años (21), o que el paciente esté en el grupo de la tercera edad y tenga un extenso patrón de panal de abeja en la radiografía de tórax (12). Algunos autores proponen que debe realizarse primero la biopsia transbronquial y si ésta es negativa o sólo muestra inflamación o fibrosis inespecífica,

entonces debe realizarse biopsia a cielo abierto (11,21). Otros autores sugieren que el procedimiento de elección es la biopsia a cielo abierto, ya que la biopsia transbronquial sólo permite obtener muestras pequeñas (1-2mm) que no son representativas de la extensión e intensidad de la alveolitis (6, 7, 32). La biopsia transbronquial da un 37 por ciento de especificidad diagnóstica en enfermedades intersticiales, mientras que en la biopsia a cielo abierto es de 91 por ciento y el porcentaje de complicaciones del 2.5 por ciento (12). En el Hospital San Juan de Dios, se han realizado más de 150 biopsias transbronquiales con una mortalidad de cero (Dr. Mario Ingianna: comunicación personal) por lo que nosotros recomendamos en estos pacientes realizar primero dicho procedimiento, y si no es diagnóstico, entonces hacer la biopsia a cielo abierto. En ausencia de situaciones especiales, la biopsia de pulmón debe realizarse tan pronto como sea posible después del fallo de una adecuada historia clínica, examen físico, exámenes de piel y estudio de esputo para hacer el diagnóstico, ya que el retraso en el mismo puede atrasar el inicio de un tratamiento, que tempranamente instaurado, evita la evolución del proceso fibrótico (12).

Un aspecto controversial en esta patología son los distintos patrones histológicos descritos por Liebow y colaboradores (20, 31). La forma descrita como usual o mural tiene un predominio de depósito de colágeno en el intersticio. La forma "descamativa" recibe este nombre porque se encuentran células mononucleares en los espacios alveolares. Originalmente se creyó que eran células de la pared alveolar que se habían "descamado" hacia la luz (20), pero se ha demostrado con microscopía electrónica que son macrófagos (27). La neumonía intersticial linfoidea es una lesión histológica única, caracterizada por un infiltrado linfoplasmacitario, que se asocia con una variedad de desórdenes inmunológicos.

(19, 32). Este hecho y la respuesta inconsistente a los corticoesteroides sugieren que esta variante no es una entidad clínica diferente (1). Otra variante es la neumonía intersticial difusa con bronquiolitis obliterante, en la cual la mayor diferencia con la forma usual es la presencia de la bronquiolitis asociada y la neumonía lipoidea endógena. Esta variante no se presentó en la casuística en discusión. La variante con predominio de células gigantes es muy rara y se caracteriza por la presencia de dichas células dentro de los alvéolos (20). Sólo dos pacientes tuvieron predominio de células gigantes. Los resultados histológicos de trabajos recientes (9, 34)

indican que no es clara la separación de la forma usual, la difusa con bronquiolitis obliterante y la linfocítica, y varios patrones histológicos mezclados pueden coexistir en un mismo paciente.

El curso clínico de los pacientes es variable y depende del estadio en el que se haga el diagnóstico, de lo temprano que se instaure el tratamiento y, en cierta medida, del tipo histológico predominante. Las dos acciones que pueden alterar la evolución natural de la enfermedad y la progresión hacia el pulmón del estadio final son un diagnóstico precoz (en la etapa de alveolitis) y la instauración de un tratamiento lo más pronto posible.

En alveolitis fibrosante criptógena, hay datos suficientes que justifican el uso de esteroides (11). Los objetivos del tratamiento son identificar y remover los agentes lesionantes, suprimir la alveolitis, prevenir el progreso de la enfermedad y paliar las complicaciones (6, 18). Los pacientes jóvenes, con enfermedad de inicio reciente, con aspecto de "vidrio esmerilado" en la radiografía y con la forma "descamativa", responden mejor, mientras que pacientes de edad avanzada, con una mínima alveolitis y avanzada fibrosis no responden (11, 34). Las remisiones espontáneas son muy poco frecuentes. (11).

El esquema terapéutico más claro en la literatura es el del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (7). Se da prednisona una dosis del 1 mgm/1k peso por día, por vía oral durante seis semanas. Luego se disminuye la dosis a razón de 2.5 mgs. cada semana, hasta quedarse con una dosis de mantenimiento de un 20-25 por ciento de la dosis inicial. Con este esquema, la entidad se estabiliza o mejora en un 20-25 por ciento de los casos. El otro 75-80 por ciento de los pacientes continúan deteriorándose, y existen varias opciones para suprimir la alveolitis e intentar frenar el progreso de la enfermedad. Una de ellas dar dosis bajas de prednisona (0.25 mgm Kg./día) por vía oral y dar "pulsos" de metilprednisolona semanales durante seis meses (2 gramos del esteroide: en 250 cc de dextrosa al 5 por ciento, endovenosa) (18,21). Otra posibilidad terapéutica es dar dosis bajas de prednisona oral y agregar ciclofosfamida (1 .5 mgs/Kg/ día) endovenosa, ya sea en forma continua o cíclica (7). De la casuística presentada, seis de los ocho pacientes tratados con prednisona sobrevivieron y respondieron a la terapia, y dos fallecieron. Como en el Hospital San Juan de Dios no se dispone de gammagrafía con galio ni lavado bronquiolo-alveolar, recomendamos valorar a los pacientes con el parámetro clínico y con pruebas de función respiratoria cada tres meses, y a todo

paciente que tenga alveolitis fibrosante criptógena, histológicamente documentada, darle tratamiento con prednisona a las dosis recomendadas.

Una mejoría significativa desde el punto de vista funcional implica un aumento de un 20 por ciento de la capacidad vital después de un año de tratamiento (34).

La patogénesis de la enfermedad ha sido definida en los últimos años y existen tres fases (31). La fase de alveolitis con edema e infiltración del intersticio por polimorfonucleares, los cuales influyen la síntesis de colágeno a través de exocitosis de enzimas proteolíticas y de moléculas tóxicas oxidantes. Posteriormente aparece una segunda fase en que los polimorfo-nucleares son reemplazados por macrófagos alveolares (los cuales son posiblemente activados por complejos inmunes) y linfocitos (28) y que juegan un papel central en reclutar fibroblastos. Este reclutamiento se lleva a cabo al menos por medio de dos factores que se han aislado del macrófago alveolar (27). Ellos son la fibronectina (una glicoproteína con un peso molecular de 440.000 daltons) y el factor de crecimiento del fibroblasto (un péptido con un peso molecular de 18.000 daltons). La tercera etapa aparece a los 22 días, cuando aparece el tejido conectivo en el intersticio, con la obliteración parcial o total de los alveolos y el aumento del nivel del colágeno, la elastina y los glicosaminoglicanos. Por lo tanto, existe una fase inicial de alveolitis, luego una etapa de inflamación intersticial, y luego aparece la fibrosis (28) razón por la cual el término alveolitis fibrosante es la que mejor describe el proceso (30, 31).

La etiología de la fibrosis es aun menos clara. Los complejos inmunes han sido descritos y algunos autores sostienen que al consumirse el complemento activan los macrófagos alveolares (28); sin embargo no queda claro hasta donde juegan un papel etiopatogénico o son un epifenómeno (11). Aunque clásicamente se ha descrito en algunos pacientes (tres en la serie actual) una infección respiratoria aguda que precede a la alveolitis (10), y existen numerosos reportes sobre esta asociación (9, 15, 17, 22, 25), nunca se ha identificado concluyentemente a las inclusiones intranucleares en alveolitis fibrosante criptógena (15); y en muchos pacientes, la asociación con una infección respiratoria no existe (10). Por lo tanto, el antígeno que inicia la alveolitis no se conoce. Crystal (7) ha propuesto que posiblemente los agentes antígenicos sean componentes del tejido conectivo de la pared alveolar.

¿Qué hace que estos componentes se vuelvan antigénicos?

¿Esta ello relacionado con los virus? son preguntas para las cuales no existe aún una respuesta, de ahí que el término criptogénico (idiopática, esencial o primaria) siga siendo válido. Posiblemente cuando estas respuestas se conozcan, se desarrollarán formas nuevas y seguras para el efectivo y temprano control de la enfermedad (33).

Las complicaciones mortales de la enfermedad son el panal de abeja, la insuficiencia respiratoria refractaria a tratamiento y la hipertensión pulmonar con cor pulmonale que aparece en un 20 por ciento de los casos (2).

#### ABSTRACT

*Twelve patients with cryptogenic fibrosing alveolitis were seen at Hospital San Juan de Dios (Costa Rica) from 1965 through 1985.*

*The group included seven women and five men, with a mean age of 40.5 years. Their primary complaints were cough, dyspnea, and loss of weight. Chest roentgenographic features were predominantly basilar, interstitial-reticulonodular infiltrations. Physical examination of the chest showed crepitations, predominantly over the lung bases. Pulmonary function studies showed restrictive ventilatory impairment with basal hypoxemia in all 12 patients. Lung biopsies showed four of the five varieties of diffuse interstitial pneumonia as defined by Liebow and Carrington: seven patients with "usual" interstitial pneumonia; two patients with lymphoid interstitial pneumonia; two patients with giant cell interstitial pneumonia and one patient with desquamative interstitial pneumonia. No patient had bronchiolitis obliterans and diffuse interstitial pneumonia. The clinical course of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis is variable. Corticosteroids are usually given although the response is inconsistent, and improvement may not occur. In this group, eight patients were treated with corticosteroids; six had good response. Among the patients that did not receive corticosteroids, two died.*

*The possible pathogenic mechanisms of the entity, new monitoring methods and the need of an early histopathologic diagnosis and the treatment as soon as inflammatory disease is noted are discussed, in order to block progression to fibrosis.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Alvarado, G.A.; Chaves, B.G.; Picado, L.A. Neumonía Intersticial Linfoidea. Reporte de dos casos. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1986; 7:49-53.
2. Carretero, B.M. de Aguilar; Ledro, M.D. Márquez, V.F.; Villa, A. F.; Martínez D.F.; Cruz, C.A.; Garrido, D.M. Neuropatías Intersticiales difusas. Correlaciones anatomoclínicas, radiológicas y funcionales. *Rev. Clin. Esp.* 1981; 163 23-27.
3. Case Records of the Massachusetts General Hospital. (Case 9-1983). *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:511-519.
4. Casey, P.M. Familial Pulmonary Fibrosis. In: *Pulmonary Diseases and Disorders.* (1st. Ed.) Ed. A.P. Fishman. New York. Mc Graw Hill Book Company 1980; 689-690
5. Cordero, Z.; Urcuyo, G. Neumofibrosis Intersticial. *Rev. Méd. Costa Rica.* 1950; 192:81-83.
6. Crystal, G.R.; Gadek, E.J.; Ferrns, J.V.; Fulner, D.J.; Line. R.B.; Hunninghake, W.G. Interstitial Lung Disease: Current Concepts of Pathogenesis, Staging and Therapy. *Am. J. Med.* 1981; 70:542-550.
7. Crystal, G.R. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Lichfeustein, M.L.; and Fauci, S.S. (eds): *Current Therapy in Allergy and Immunology* (1st. Ed.) Philadelphia, Decker and Mesby, 1983;197-203.
8. Dixon, F.G.; Schonfeld, A.S.; Whitcomb, E.M. Two Cases of Interstitial Infiltrates with hyperinflation. *Chest.* 1982; 82:625-629.
9. Feigin, S.D.; New Perspectives on Interstitial Lung Disease. *R. Clin. North. Am.* 1983; 21:683-697.
10. Fraser, G.R.; Paré, D.J.A. Diffuse Fibrosing Alveolitis, Chronic Interstitial Pneumonia, Diffuse Interstitial Fibrosis and the End Stage Lung. *Diagnosis of Disease of the Chest.* Philadelphia. W. B. Saunders. 1979 (2 ed); 1690-1705.
11. Fulner, D.J. The Interstitial Lung Diseases. *Chest* 1982; 82:172-178.
12. Gaensler, A.E.; Carrington. B.C. Open Biopsy for Diffuse infiltrative Lung Disease. *Am. Thorac. Surg.* 1980; 30:411-426.
13. Gallo, B.; Grossman, F.R.; Day, A.; Tenebaum, J. ; Kinsh, J.; Rebeck, S.A. Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropaty in four patients with interstitial pulmonary disease. *Chest.* 1985; 88:94-97.
14. Generaux, P.G. The End-Stage Lung. Pathogenesis, Pathology and Radiology. *Radiology.* 1975; 116:279-289.
15. Goldstein, D.J.; God Reski, J.J.; Herman, G.P. Desquamative Interstitial Pneumonitis Associated with monomyelocytic leukemia. *Chest.* 1982; 81:321-325.
16. Hamman, L.; Rich, AP. Acute diffuse Interstitial Fibrosis of the lungs. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1944; 74:177-204.

17. Kaufman, I.M.; Cuvelier, C.A.; Vander Straeten, M. Mycoplasma pneumoniae with fulminant evolution in to diffuse interstitial fibrosis. *Thorax*. 1980; 35:140-144.
18. Keogh, A.B.; Bernardo J.; Hunninghake, W.G.; Line R.B.; Price, L.D. Crytal, G.R. Effecto of intermettent High Dose Parenteral Corticosteroias on the alveolitis of idiopathic pulmonary y fibrosis *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127:18-22.
19. Kobayashi H.; Li, R.; Hizana, R., Maeda, T. Two cases of pulmonary Waldenström's Macroglobulinemia. *Chest*. 1985; 88: 297-299.
20. Liebow, A.A., Carrington, C.B. The interstitial pneumonias. *Frontiers of Pulmonary Radiology; Pathophysiologic, Roentgenographic and Radioisotopic Consideration*. Edited by Simon, M., Potche, E J.: Le May M. New York, Grune and Stratton. 1969;102-141.
21. Luce, M.J interstitial Lung Disease *Hosp. Pact.* 1983; 18:173-179.
22. Martin, J.W, Mc Dougall, C.J. Cytomegalovirus Infection with idiopathic Pulmonary Fibrosis. Diagnosis suggested by bronchoalveolar lavage. *Chest*. 1983, 84:500-502.
23. Niederman, S.M, Mathhay, A.R. New Techniques for the assessment of interstitial lung disease. *R. Clin. North. Am.* 1983; 21:667-681.
24. Petty, T.L.; Filley, G.F. (Eds.): Interstitial lung disease (18 th Aspen Lung Conference). *Chest*. 1976:69 (Suppl.): 251-330.
25. Pinsker, L.K.; Schneyer, B.; Kamholz, L.S. Usual interstitial Pneumonia Following Texas A2. Influenza Infection. *Chest*. 1981; 80:123-126.
26. Rebeck, S.A.; Braude, C.A.; Chamberlain, W.D. Arterial pCO<sub>2</sub> as and Index of Activity in Fibrosing Alveolitis. *Chest*. 1982: 82:757-760
27. Rennard, I.S.; Bitterman, B.P.; Crystal, G.R. Mechanisms of fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984;130:492-496.
28. Reynolds, Y.H.; Immunologic Lung Diseases (part. 2). *Chest*. 1982, 81:745-751.
29. Salas, P.; Carolina, N.; Acute Respiratory insufficiency In: Schwartz, R.G.; Safar, P.; Stone, J.; Storey, B.P.; Wagner, K.D. (Eds): *Principles and Practice of Emergency Medicine*. (2d. Ed.) Philadelphia, W.B. Saunders, 1986; 77-78.
30. Scadding, J.G. Fibrosing alveolitis. *Br. Med. J.* 1964; 2:686- 688.
31. Snider, L.G. Interstitial Pulmonary Fibrosis-Which Collis the Culprit? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127:535-539.
32. Strimelan, V.C.; Rosenan, C.E.; Weiland, H.L.; Broun, R.L. Lymphocytic Interstitial Pneumonitis. Review of 13 cases. *Am. Int. Med.* 1978; 88:616-621.
33. Turner-Warwick M.A. Perspective View on Widespread Pulmonary Fibrosis. *Brit. Med. J.* 1974; 2:371-376.
34. Winterbaver, H.R.; Hanman, P.S.; Hallman, O.K.; Hays, E.J., Pardee E.N.; Morgan, HE.; Allen, D.J.; Moover, D/R.; Bush, W.; Walker H.J.; Diffuse interstitial Pneumonitis. *Am. J. Med.* 1978; 65:661-672.
35. Young, R C. Jr.; Tillman, R.L.; Burton. A. F., Sampson, C.C. Lymphoid interstitial Pneumonia with polyclonal gramopathy: a case report. *J. Natl. Med. Assoc.* 1969; 61:310-314.