

# Enfermedades intersticiales difusas del pulmón secundarias o asociadas a procesos no bien definidos

A. Segado Soriano, J.C. Bioque Rivera, D. Pérez Tejero,  
L. Sánchez Osuna, B. Poyato González

## SARCOIDOSIS

### Definición

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología indeterminada, caracterizada por una presentación clínica y curso variable<sup>(1)</sup>. Compromete fundamentalmente al pulmón y ganglios linfáticos del tórax, con menor frecuencia a ojos y piel y, en ocasiones, a otros órganos<sup>(2)</sup>. Conceptualmente, además de su etiología desconocida, se incluyen cinco datos relevantes, que permiten sugerir una definición operativa: es un proceso multisistémico, con predominio de la afectación pulmonar, de carácter granulomatoso, en ausencia de vasculitis y mediado inmunológicamente. Su curso es variable, desde asintomático con resolución espontánea, hasta la progresión de la enfermedad con fallo orgánico e incluso muerte<sup>(3)</sup>.

### Epidemiología

La enfermedad muestra una predilección permanente por los adultos menores de 40 años, alcanzando un pico entre los 20-29 años. En Japón y Escandinavia se observa un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 50 años. Existe una heterogeneidad significativa en la prevalencia, presentación y gravedad de la enfermedad entre los diferentes grupos raciales y étnicos, así la sarcoidosis resulta más grave en los afroamericanos, mientras que en los caucásicos es más probable una presentación asintomática. La mortalidad global de la sarcoidosis es del 1-5%. Agrupacio-

nes espaciales curiosas de la enfermedad han sugerido una transmisión persona a persona o una exposición común a un agente ambiental. Algunos estudios han observado una agregación estacional en invierno y principios de primavera. Hay numerosas descripciones de brotes familiares de sarcoidosis. El análisis del antígeno leucocitario humano (HLA) en familias afectadas sugiere que la forma de herencia del riesgo para la sarcoidosis es probablemente poligénica<sup>(4)</sup>. El hallazgo más destacable fue la relación con una sección en el brazo corto del cromosoma 6. En otro nivel, los polimorfismos del TNF-alfa pueden condicionar la forma clínica o la gravedad<sup>(4)</sup>. En Europa y en Estados Unidos se han descrito cifras de prevalencia entre 10 y 40 casos por 100.000 habitantes. En España se estima que la incidencia es de 1,36/100.000 habitantes<sup>(6)</sup>, siendo la segunda causa de enfermedad intersticial por detrás de la fibrosis pulmonar idiopática<sup>(4)</sup>. La sarcoidosis que cursa con eritema nudoso es claramente más frecuente en mujeres con una relación 3:1, pero en el conjunto de casos la frecuencia entre ambos sexos es parecida. En Europa se afecta más la raza blanca y en Estados Unidos la mayoría son de raza negra. Es más frecuente en no fumadores.

### Etiología

La etiología de la sarcoidosis permanece desconocida. Los investigadores del estudio etiológico ACCESS no han podido identificar una sola causa de sarcoidosis<sup>(5)</sup>. Tres líneas apoyan la teoría de que esta enfer-

medad se manifiesta en individuos genéticamente susceptibles como resultado de la exposición a agentes ambientales específicos: 1) los estudios epidemiológicos; 2) la respuesta inflamatoria en la sarcoidosis, con un perfil inmunológico inicial de células T Helper tipo 1 (Th1) desencadenada por un antígeno que lleva al desarrollo de un granuloma no caseificante; y 3) la implicación de estudios que hacen referencia al receptor de células T (RCT).

Una proteína de *Mycobacterium tuberculosis* catalasa-peroxidasa (mKatG) se ha identificado como potencial antígeno, pues se ha encontrado en biopsias de tejidos el DNA del gen *mKatG*(7). La identificación de brotes de sarcoidosis en determinados grupos sociales y zonas geográficas sugiere la posibilidad de exposición o transmisión de algún agente ambiental. En este sentido, se ha sugerido que la sarcoidosis podría asociarse con la exposición a determinados agentes ambientales y ocupacionales. Sin embargo, solo el berilio y sus sales han demostrado producir granulomas similares a los encontrados en la sarcoidosis(9).

### Patogenia

Las alteraciones inmunológicas en la reacción sarcoide temprana se caracterizan por la acumulación de linfocitos T CD4 positivos activados y de macrófagos en localizaciones de inflamación mantenida. El perfil inmunológico de las células del infiltrado sarcoide sugiere que: 1) los granulomas se forman en respuesta a un estímulo antigénico persistente, que induce una respuesta inmune local de perfil oligoclonal mediada por linfocitos Th1; y 2) como consecuencia los macrófagos liberan mediadores inflamatorios, lo que conduce a una acumulación local de linfocitos Th1, contribuyendo al desarrollo de granuloma. El granuloma sarcoide típico, no caseificado, está constituido por un agregado de células epiteloideas de origen histiocitario, salpicado por algunas células multinucleadas gigantes de tipo Langhans, algunos linfocitos y otras células inflamatorias. Sus bordes son generalmente bien delimitados y a menudo están rodeados por una zona de fibroblastos. Puede haber una serie de inclusiones en el seno de los granulomas y de los histiocitos, como los cuerpos asteroides, los de Schaumann y los conoides. También pueden observarse partículas birrefringentes de oxalato cálcico en el seno de los granulomas. En los casos en que la enfermedad progresa, puede conducir a fibrosis con proliferación de células mesenquimales y depósito

de productos de tejido conectivo. En algunos casos los granulomas se sitúan alrededor de las arteriolas y las vénulas, deformándolas sin ocluir las ni invadirlas pero pueden inducir a pensar en vasculitis(3).

### Características clínicas y radiológicas

La forma de presentación es muy variable, puede ser asintomática, aguda o crónica(9). Los pacientes pueden estar asintomáticos (30% al 60%) presentando solo adenopatías hiliares y mediastínicas o también afectación parenquimatosa; o presentar manifestaciones clínicas sistémicas relacionadas con el órgano afectado. El prototipo de sarcoidosis aguda es el síndrome de Löfgren, que consiste en fiebre, artralgias principalmente en tobillos, eritema nodoso y adenopatías hiliares bilaterales simétricas con o sin adenopatías paratraqueales derechas. Otra forma de presentación aguda menos frecuente es el síndrome de Heerfordt (uveítis anterior, parotiditis, parálisis facial, fiebre). Alrededor de un tercio de los pacientes presentan síntomas constitucionales de varias semanas de evolución, como fiebre, fatiga, pérdida de peso y sudoración nocturna a menudo acompañados de síntomas respiratorios. La sarcoidosis crónica, con frecuencia recidivante, se caracteriza sobre todo por síntomas relacionados con los órganos afectados. Las manifestaciones clínicas y su frecuencia se representan en la tabla 1.

Las complicaciones de la sarcoidosis intratorácica son: afectación vascular pulmonar, angéitís necrotizante sarcoide (considerada como un variante de las sarcoideosis, caracterizada por confluencia de granulomas no caseificantes asociados con vasculitis granulomatosa que afecta a arterias y vena, con buen pronóstico, estenosis bronquial, afectación pleural y micetomas. Hay casos de sarcoidosis en hepatitis C al tratarla con interferón y hay pacientes HIV que al ser tratados presentan sarcoidosis *de novo*(3).

La hipertensión pulmonar arterial (HAP) puede ocurrir en 1-5% de los pacientes con sarcoidosis. La afectación pleural clínicamente significativa aparece en el 2-4% de los pacientes con sarcoidosis; se puede producir neumotórax como consecuencia de rotura de bullas o necrosis de granulomas subpleurales; y derrame pleural sarcoide, que puede ser tanto trasudado o exudado linfocitario.

Los dos hallazgos más característicos de la radiografía de tórax son las adenopatías hiliares simétricas acompañadas de infiltrado intersticial nodular, estos

**TABLA 1.** Manifestaciones clínicas de la sarcoidosis.

Órgano	Frecuencia (%)	Manifestaciones clínicas
Pulmón	> 90	Asintomáticos, síntomas de EPID. Hiperreactividad bronquial (20%). Tos, disnea y dolor torácico
Nariz y senos	2-18	Obstrucción nasal, destrucción palatina
Sistema linfático	30	Adenopatías generalizadas o localizadas
Hígado	< 10	Sin síntomas (40-70%), hepatomegalia (< 20). Alteraciones de la función hepática (colestasis) e hipertensión portal
Bazo	Raro	Esplenomegalia (< 5%) sin síntomas
Corazón	5-10	Arritmias, alteraciones de la conducción. Miocardiopatía. Insuficiencia cardiaca
Ojos	20-35	Uveítis anterior (aguda). Uveítis posterior (crónica), coriorretinitis, neuritis óptica, glaucoma, conjuntivitis
Piel	25	Eritema nodoso (agudo), alopecia. Lupus pernio (crónico)
Sistema nervioso	< 10	Parálisis facial (síndrome de Heerfordt), meningitis aséptica, masa cerebral, polineuropatía. Diabetes insípida. Mononeuritis múltiple
Riñón y metabolismo	2-10	Hipercalcemia, hiper calciuria. Nefrolitiasis, nefrocalcinosis
Glándulas salivales	6	Parotiditis (síndrome de Heerfordt)
Osteoarticular	< 5	Artralgias, lesiones quísticas, óseas. Poliartritis, miopatía

**TABLA 2.** Estadios de la sarcoidosis pulmonar.

Estadio	Alteraciones radiográficas	Frecuencia (%)
0	Normal	5-10
I	Adenopatías hiliares bilaterales con o sin adenopatías paratraqueales derechas	50
II	Estadio I más infiltrados pulmonares	25
III	Infiltrados pulmonares sin afectación ganglionar	15
IV	Fibrosis (panal de abejas). Retracción hilar, bullas, quistes	5-10

siven para la estadificación de la enfermedad (Tabla 2). La radiografía de tórax es anómala en el 95% de los casos, en el 5-10% puede mostrar un estudio sin alteraciones al comienzo de la enfermedad. La linfadenopatía es la manifestación más frecuente (80%); puede ser bilateral hilar/paratraqueal, los ganglios se pueden calcificar a veces en forma de cáscara de huevo. A los dos años pueden desaparecer, pero pueden persistir durante muchos años. La afectación pulmonar puede aparecer en forma de: opacidades reticulonodulares (90%), sobre todo apicales, nódulos grandes en el espacio aéreo con broncograma aéreo (sarcoidosis alveolar), y crónica en forma de fibrosis en las zonas media y superior del pulmón. Otras manifestaciones radiológicas pueden ser la formación de quistes en el lóbulo superior, linfadenopatías atípicas y enfermedad

unilateral con lesiones cavitarias o derrame pleural. La TACAR es orientativa para el diagnóstico, ya que confirma la presencia de adenopatías y, cuando hay infiltrados pulmonares, son característicos los patrones nodulillar y reticulonodulillar de distribución subpleural y broncosvascular. Los granulomas sarcoideos tienen una distribución típica a lo largo de los haces broncovasculares y subpleurales, lo que se conoce como distribución perilinfática, de predominio en campos medios y superiores. También podemos encontrar nódulos grandes, aérea de opacidades en vidrio deslustrado, afectación de la vía aérea, masas o conglomerados de predominio superior. Las enfermedades con las que hay que hacer un diagnóstico diferencial radiológico son la linfangitis carcinomatosa, silicosis y neumoconiosis del minero de carbón.

## Diagnóstico

El diagnóstico de sarcoidosis necesita un cuadro clínico compatible, la demostración histológica de un granuloma no caseificante y la exclusión de otras causas que pueden ocasionar enfermedades granulomatosas, como infecciones por micobacterias, hongos, enfermedades autoinmunes o trastornos por inhalación.

Se debe valorar la extensión y gravedad de la afectación de órganos, si la enfermedad es estable o progresiva. En presencia de un cuadro clínico compatible, el primer paso es elegir la zona para practicar la biopsia. La biopsia transbronquial es la más útil para la demostración de los granulomas por su alta sensibilidad (80-90%). El LBA muestra linfocitosis con aumento del cociente linfocitos T CD4/CD8. Un cociente CD4+/CD8+ > 3,5 es muy característico de sarcoidosis, con una especificidad del 94%. El EBUS-TBNA ha reemplazado a la mediastinoscopia en la evaluación de los ganglios mediastínicos e hiliares<sup>(10)</sup>. La PET detecta aumento de la actividad metabólica en pacientes con sarcoidosis pulmonar, puede evaluar la inflamación sistémica, ayudando a identificar actividad extrapulmonar, por ejemplo cardiaca, así como localizar lugares ocultos para posibles biopsias<sup>(11)</sup>. No es necesaria la confirmación histológica en el síndrome de Löfgren, Heerfordt y adenopatías hiliares bilaterales asintomáticas<sup>(10)</sup>.

La respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada está disminuida durante los periodos de actividad. Una enzima convertidora de angiotensina ligeramente elevada nunca es diagnóstica. Se encuentra elevada en el 40-80% de pacientes, pero no es específica, tiene falsos positivos, pues puede aumentar en otras enfermedades granulomatosas. Los niveles séricos del receptor soluble del IL-2 es otro marcador que se ha utilizado en la valoración de la severidad y actividad de la sarcoidosis. Pero en la actualidad no existe un biomarcador útil en el diagnóstico o exclusión de la sarcoidosis<sup>(10)</sup>. A todos los pacientes se recomienda realizar hemograma, bioquímica con calcio, enzimas hepáticas, creatinina, BUN, análisis de orina, ECG, examen oftalmológico, tuberculina.

La exploración funcional respiratoria es útil para determinar el grado de afectación funcional, el pronóstico, el seguimiento y la valoración del tratamiento. Lo más característico es la existencia de un patrón restrictivo con disminución de los volúmenes pulmonares,

como son la capacidad vital y capacidad pulmonar total. La capacidad de difusión del monóxido de carbono es el más sensible de los parámetros de función pulmonar. También puede observarse obstrucción al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial, que puede reflejar la presencia de inflamación granulomatosa en la mucosa bronquial<sup>(10)</sup>.

## Pronóstico

Es muy variable, con una tendencia de la enfermedad a regresar o aumentar, tanto espontáneamente como en respuesta al tratamiento. En el síndrome de Löfgren la remisión espontánea se observa en el 85% de los casos. En la sarcoidosis pulmonar el pronóstico depende del estadio radiográfico: estadio I, remisión en el 85% de los casos en los dos años siguientes al diagnóstico; en el estadio II, en el 40-70%; en el estadio III, en el 10-20%; estadio IV, en el 0%. Los factores de mal pronóstico incluyen: lupus pernio, uveítis crónica, edad de inicio > 40 años, hipercalcemia crónica, nefrocalcinosis, raza negra, sarcoidosis pulmonar progresiva, afectación de la mucosa nasal, lesiones óseas quísticas, neurosarcoidosis, afectación miocárdica e insuficiencia respiratoria crónica<sup>(12)</sup>.

Se aconseja seguir la evolución hasta tres años después de la remisión o de la finalización del tratamiento, ya que en el 10% de los casos se observa recidiva.

## Tratamiento

En general, se debe ofrecer el tratamiento de la sarcoidosis para paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida o para evitar la enfermedad en los órganos diana. La evaluación de la respuesta al tratamiento incluye estudios funcionales como la FVC y Rx de tórax. El tratamiento inicial consiste en la administración de glucocorticoides. No existe consenso respecto a la dosis inicial, momento de la reducción e interrupción del tratamiento. No obstante, como resultado de estudios controlados, se deducen pautas más o menos uniformes<sup>(14)</sup>.

Los esteroides orales mejoran la radiografía del tórax, síntomas y espirometría durante más de 6-24 meses. No hay ningún dato más allá de los 2 años que indique si modifican la progresión de la enfermedad a largo plazo<sup>(13)</sup>. Su indicación está bien definida en la sarcoidosis extrapulmonar grave, principalmente en la afección cardiaca, neurológica, ocular, hepática, muscu-

**TABLA 3. Tratamiento: fármacos alternativos a los glucocorticoides.**

Fármaco	Dosis	Indicaciones
<b>Inmunosupresores</b>		
Metotrexato	5-10 mg/semana	Reducción de la dosis de glucocorticoides
Azatioprina	50-150 mg/día (máx. 3 mg/kg)	Sarcoidosis crónica refractarias a glucocorticoides
Leflunomida	10-20 mg/día	
Micofenolato	500-1.500 mg/12 h	
<b>Agentes biológicos</b>		
Infliximab	5 mg/kg/día	

lar, cutánea e hipercalcemia. En la sarcoidosis pulmonar en el estadio I no está indicado el tratamiento. En los estadios II y III se instaura tratamiento si hay sintomatología y/o alteraciones funcionales respiratorias; si no existe sintomatología o alteraciones funcionales, el tratamiento debe iniciarse a los 6 meses del diagnóstico si persisten los infiltrados intersticiales o cuando existan signos de progresión de la enfermedad. En el estadio IV deben tratarse todos los pacientes. La dosis inicial es de 30-40 mg/día de prednisona durante un mes, que se disminuye de forma paulatina hasta una dosis de 7,5-10 mg/día en un periodo de 6 meses. Es recomendable que la duración del tratamiento sea de al menos 12 meses. En el estadio IV la dosis inicial es de 1 mg/kg. Las recaídas obligan a modificar o reiniciar la pauta y mantener la dosis efectiva. La budesonida inhalada se ha utilizado en la hiperreactividad bronquial y como terapéutica de mantenimiento en pacientes con sarcoidosis leve tratados inicialmente con corticoides orales<sup>(12)</sup>. Muchos pacientes necesitan tratamiento con glucocorticoides a largo plazo y esto puede originar una comorbilidad significativa, así se han estudiado fármacos alternativos o ahorradores de esteroides; como el metotrexato, que ha sido el más utilizado, pero también la azatioprina, leflunamida y micofenolato han sido útiles. Los agentes biológicos, especialmente los anticuerpos monoclonales (anti-TNF) como el infliximab, han demostrado su eficacia en pacientes en los que han fracasado otros tratamientos<sup>(14)</sup>. En la tabla 3 se especifican las dosis de estos fármacos. Para tratar la sarcoidosis cardíaca y neurológica se han usado dosis de prednisona más altas (80-100 mg al día). Y la metilprednisona IV, en dosis de 30 mg/kg para 1-5 días, se ha recomendado como tratamiento para la neurosarcoidosis refractaria al tratamiento. La

hipertensión pulmonar precapilar puede responder a los vasodilatadores pulmonares. Hay estudios donde se ha encontrado mejoría utilizando bosentán<sup>(14)</sup>. Así, recomienda mantener al paciente con dosis menores de 10 mg diarios de prednisona; si no se controla con esa dosis, iniciar tratamiento con inmunosupresores; si hay respuesta, mantenerlo con o sin corticoides y, en caso de ausencia de respuesta, iniciar tratamiento con infliximab<sup>(14)</sup>.

El trasplante pulmonar es el último recurso para el paciente que acaba desarrollando insuficiencia respiratoria; el parámetro que mejor sugiere un mal pronóstico es la hipertensión pulmonar<sup>(9)</sup>. Se han descrito casos de recurrencias de sarcoidosis en los pulmones trasplantados.

### ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA

También conocida como neumonitis por hipersensibilidad (NH), es un síndrome pulmonar complejo, resultado de una inflamación del parénquima pulmonar, mediado por el sistema inmune y provocado por la inhalación repetida de una amplia variedad de productos orgánicos, y ocasionalmente inorgánicos, a los cuales el paciente está previamente sensibilizado.

### Etiología

Las causas de AAE son cada vez más numerosas, dada la amplia variedad de productos orgánicos que el ser humano puede inhalar. Los antígenos implicados se pueden clasificar en cinco grandes categorías y cada uno reproduce un prototipo de enfermedad (Tabla 4)<sup>(15)</sup>. Los más frecuentes son los procedentes de proteínas aviares (pulmón del cuidador de aves), hongos y agentes microbiológicos, como las especies de actinomicetos termofílicos (p. ej., *Saccharopolys-*

**TABLA 4.** Principales tipos de alveolitis alérgica extrínseca (AAE) en función de los antígenos más comunes.

Antígeno	Origen	Denominación de la AAE
<b>Bacterias</b>		
<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	Heno enmohecido	Pulmón del granjero
<i>Thermoactinomyces v.</i>	Aire acondicionado	AAE del aire acondicionado
<b>Hongos</b>		
<i>Aspergillus</i>	Heno enmohecido, cereal	Pulmón del granjero
<i>Aspergillus</i>	Abono enmohecido, setas	Pulmón del cultivador de setas
<i>Trichosporon cutaneum</i>	Polvo doméstico	Neumonitis estival japonesa
<i>Penicillium species</i>	Corcho enmohecido	Suberosis
<i>Penicillium casei</i>	Queso	Pulmón del trabajador de queso
<i>Alternaria species</i>	Madera enmohecida	Pulmón del carpintero
<b>Micobacterias</b>		
<i>Mycobacterium avium</i>	Moho en techos, aguas calientes (piscinas, jacuzzi, saunas)	Pulmón de tina caliente. Pulmón de piscinas
<b>Proteínas animales</b>		
Excrementos, suero y plumas de aves	Palomas, loros, patos, periquitos etc.	Pulmón del cuidador de aves
Proteínas de aves	Almohadas, edredones de plumas	Pulmón del edredón de plumas
Proteínas de gusanos de seda	Polvo de capullos y larvas de gusanos de seda	Neumonitis del productor de seda
<b>Productos químicos</b>		
Diisocianatos, anhídrido trimetílico	Poliuretanos, pinturas, tintes, pegamentos	Pulmón del trabajador químico

*pora rectivirgula*) (pulmón del granjero)<sup>(16,17)</sup>. En nuestro medio destacan también la espartosis, alveolitis por acondicionador de aire, pulmón del humidificador ultrasónico, de isocianato, de los limpiadores de embutidos y pulmón de la *Candida*<sup>(12)</sup>. En los últimos años se han reconocido numerosos agentes (p. ej., antígenos de micobacterias) como causa establecida de AAE<sup>(18,19)</sup>.

### Epidemiología

Dado que no se producen por un mismo agente etiológico, y la falta de consenso en sus criterios diagnósticos, es difícil establecer su prevalencia, que variará por ejemplo de acuerdo a la industria y la ocupación. Según datos de registros de enfermedades pulmonares intersticiales de tres países europeos, la NH representa un 4-15% de todas las enfermedades intersticiales<sup>(20)</sup>. Se presenta más frecuentemente en varones y en la quinta década de vida y con menor frecuencia en fumadores.

### Inmunopatogénesis

El hecho de que muy pocos de los individuos expuestos a los antígenos desarrollen la enfermedad, sugiere preexistencia de susceptibilidad genética, pero su caracterización aún no ha sido claramente establecida. La inmunopatogénesis de la enfermedad parece ser similar, independientemente del agente causante, y están implicadas tanto la respuesta humoral como la celular.

En la forma aguda la inflamación pulmonar está mediada por inmunocomplejos (títulos elevados en suero de precipitinas IgG específicas frente al antígeno y neutrofilia alveolar). En cambio, las formas subaguda y crónica se caracterizan por una respuesta inmune exagerada mediada por células T, lo que contribuye a la característica alveolitis linfocítica.

El proceso inmune que conduce a enfermedad persistente y progresión a fibrosis está menos claro, pero se caracteriza por incremento de linfocitos T CD4+ y del cociente CD4+/CD8+<sup>(15)</sup>.

## Histología

La forma aguda se caracteriza por inflamación alveolo-intersticial con depósitos de fibrina, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas y asociada de forma variable con hallazgos de la forma subaguda. En la forma subaguda aparece la "tríada histológica" con infiltrado intersticial, bronquiolitis y granulomas poco organizados. La forma crónica presenta un grado variable de fibrosis intersticial. Los granulomas de los estadios precoces pueden persistir o desaparecer<sup>(15)</sup>.

## Clínica

Tradicionalmente, la AAE se ha clasificado como aguda, subaguda y crónica, en relación con la intensidad y la duración de la exposición al agente causal<sup>(12,16)</sup>.

1. **Forma aguda:** suele manifestarse entre las 2 y 8 horas de la exposición antigénica y cursa con disnea, tos y opresión torácica. Se puede acompañar de síntomas sistémicos (astenia, fiebre, artromialgias, sudoración). Desaparecen progresivamente en horas/días, pero reaparecen en caso de reexposición al antígeno. En la exploración física destacan los crepitantes en velcro, que persisten más allá del episodio agudo.
2. **Forma subaguda:** ocurre tras inhalaciones continuadas, pero no masivas, del agente causal. Presenta manifestaciones clínicas más atenuadas, con febrícula, tos y disnea de esfuerzo, además de síndrome consuntivo.
3. **Forma crónica:** es la evolución de las formas aguda y subaguda ante una exposición mantenida al antígeno. Se caracteriza por disnea progresiva, tos, astenia y pérdida de peso. A menudo estos pacientes desarrollan fibrosis progresiva, en las formas avanzadas, indistinguible de la FPI. La retirada de la exposición al antígeno solo producirá una discreta mejoría sintomática.

## Diagnóstico

Se basa en la existencia de clínica compatible y contacto temporal con la fuente antigénica sospechosa. Apoyarán el diagnóstico una radiología y espirometría compatibles, la mejoría tras la supresión de la exposición al antígeno y la positividad de las IgG específicas. En las ocasiones de diagnóstico difícil estarán indicadas pruebas invasivas, como la prueba de provocación bronquial específica con antígeno y la broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial.

**TABLA 5.** Criterios diagnósticos de la alveolitis alérgica extrínseca (precisa 4 criterios mayores y al menos 2 menores).

### Criterios mayores

- Clínica compatible
- Evidencia de exposición a antígeno sospechoso o detección de precipitinas en suero o LBA frente al mismo
- Radiología simple o TACAR compatible
- LBA con linfocitosis
- Histología compatible
- Prueba de provocación específica positiva

### Criterios menores

- Crepitantes bibasales en velcro
- DLCO disminuida
- Hipoxemia en reposo o esfuerzo

Debido a la dificultad en su diagnóstico, se ha pretendido estandarizar el mismo con criterios diagnósticos, confirmándose con cuatro mayores y al menos dos menores (Tabla 5)<sup>(12)</sup>.

## 1. Radiología

La radiografía de tórax muestra hallazgos más inespecíficos, sobre todo en la forma aguda/subaguda, pudiendo ser incluso normal.

En el TACAR, en la forma aguda aparecen áreas en vidrio deslustrado y patrón micronodulillar. En la forma subaguda los hallazgos son más específicos e incluyen una combinación variable de áreas de baja atenuación, vidrio deslustrado y nódulos milimétricos poco definidos, de distribución centrolobulillar y predominante en lóbulos superiores. La fase crónica es similar a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con fibrosis infiltrativa difusa y patrón en "panal", aunque con predominancia en lóbulos superiores, lo que la distingue de la anterior.

## 2. Función pulmonar

Característica una caída de capacidad vital y de TLC, y disminución de la distensibilidad y DLCO, acompañada de hipoxemia.

## 3. Inmunología

Demostración de precipitinas específicas a los antígenos sospechosos (mayoritariamente tipo IgG y también IgA e IgM) (indicativas solo de exposición, no de enfermedad).

#### 4. Lavado broncoalveolar

Es muy sensible para el diagnóstico de NH y los hallazgos consisten en un incremento en el recuento celular total, con linfocitosis muy marcada (inusual en otras enfermedades con las que se establece el diagnóstico diferencial) y cociente CD4+/CD8+ disminuido (aunque puede ser variable dependiendo de distintas situaciones, como el tipo de antígeno, intensidad de exposición, hábito tabáquico o estadio clínico)<sup>(21)</sup>.

#### 5. Provocación bronquial específica

Se considera el "patrón oro", pero dada la escasez de antígenos estandarizados (implica preparación previa del extracto antigénico) y el riesgo que conlleva, solo debe ser realizada en pacientes seleccionados (CVF y DLCO > 60% previamente) y por personal cualificado y en centros especializados<sup>(16)</sup>. Consiste en exponer al paciente unos 15 minutos a un aerosol con extracto estandarizado y la realización posterior, cada hora, de pruebas de función pulmonar, temperatura y recuento de neutrófilos. Se considera positivo según los criterios expuestos en la tabla 6<sup>(12)</sup>. Otra forma de llevarla a cabo es la exposición directa a la fuente antigénica en el ambiente sospechoso durante cinco días seguidos.

#### 6. Biopsia pulmonar

La biopsia transbronquial puede mostrar hallazgos histológicos típicos, que en un contexto clínico adecuado, pueden ser suficientes para diagnóstico. La criobiopsia es una técnica innovadora que aporta muestras más grandes, lo que aumenta la sensibilidad de la biopsia transbronquial.

#### Pronóstico y tratamiento

En general, en la fase aguda el pronóstico es bueno con un diagnóstico y tratamiento a tiempo y la retirada de la exposición. En cambio, las formas subaguda y crónica (en particular en casos de pulmón del cuidador de aves) a menudo progresan irreversible a fibrosis. Actualmente el hallazgo de fibrosis en biopsia pulmonar o TACAR es indicativo de mal pronóstico<sup>(22)</sup>.

La profilaxis es fundamental para evitar esta patología, reconocida como enfermedad profesional en España. Para reducir la exposición ocupacional son esenciales mejoras en las condiciones de trabajo en industrias y agricultura (filtros, mascarillas, sistemas de ventilación) y también es importante minimizar la

**TABLA 6.** Criterios diagnósticos en la prueba de provocación bronquial (un criterio es suficiente).

- Disminución > 15% de la FVC o > 20% de la DLCO
- Disminución entre 10-15% de la FVC y, además, unos de los siguientes:
  - Aumento de 20% de neutrófilos en sangre periférica
  - Cambios radiográficos evidentes
  - Disminución de la Sat O<sub>2</sub> > 3%
  - Síntomas clínicos (temperatura corporal > 0,5°C respecto a la basal, tos, disnea, artromialgias, opresión torácica, crepitantes)
- Disminución de la FVC, aunque sea menor del 10%, con al menos tres de los criterios del punto 2

exposición doméstica a antígenos microbiológicos o aviaries (adecuado acondicionamiento de las viviendas).

El tratamiento farmacológico consiste básicamente en corticoides sistémicos, que aunque aceleran la normalización clínica, radiológica y funcional de las formas agudas, su eficacia a largo plazo no está demostrada<sup>(19)</sup>. En las formas subagudas pueden ser suficientes 3-6 meses de tratamiento esteroideo para conseguir remisión. Sin embargo, en las formas subagudas progresivas y crónicas pueden ser necesarios tratamientos más prolongados. Se inicia con 0,5-1 mg/kg/día de prednisona durante 4-6 semanas, seguido de una reducción progresiva hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de unos 10 mg/día. Algunos autores han encontrado mejoría sintomática con el uso de corticoides inhalados, aunque la evidencia de eficacia es escasa.

El trasplante pulmonar estará recomendado en las formas crónicas progresivas con fibrosis pulmonar avanzada<sup>(16)</sup>.

## EOSINOFILIAS PULMONARES (EP)

### Introducción

Las EP agrupan a un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común la asociación de infiltrados pulmonares y eosinofilia en sangre periférica o en pulmón. Su incidencia es variable en función de la geografía y factores ambientales. Las principales entidades nosológicas, se recogen en la tabla 7<sup>(23)</sup>. La clínica varía, desde formas paucisintomáticas con síntomas como fiebre, sudoración, disnea, tos seca o pérdida de peso, hasta otras de progresión hacia la insuficiencia respiratoria fatal.



<b>TABLA 7. Clasificación de las eosinofalias pulmonares.</b>	
<b>Primarias</b>	
<b>Limitadas a pulmón</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler)</li> <li>Neumonía eosinófila crónica idiopática</li> </ul>	
<b>Sistémicas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss)</li> <li>Síndrome hipereosinofílico idiopático</li> </ul>	
<b>Secundarias</b>	
<b>Infecciones</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Paso pulmonar de larvas de parásitos (síndrome de Löffler)</li> <li>Parásitos (p. ej., eosinofilia tropical por filaria)</li> <li>Hipersensibilidad a hongos y otras micosis oportunistas (<i>Aspergillus</i>, coccidiomicosis)</li> </ul>	
<b>Reacción a fármacos y tóxicos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Medicamentos, suplementos nutricionales (triptófano), drogas inhaladas (cocina, p. ej.)</li> </ul>	
<b>Asociada a otras enfermedades</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reumáticas (artritis reumatoide)</li> <li>De vías aéreas, como bronquiolitis eosinofílica o asma</li> <li>Neumopatía intersticial (eosinofilia secundaria a histiocitosis)</li> </ul>	
<b>Asociadas a neoplasias (enfermedad de Hodgkin)</b>	

La exploración complementaria evidencia en la mayoría de pacientes cifras por encima de 400/uL de eosinófilos en sangre, un descenso de la transferencia de CO y un patrón ventilatorio restrictivo en la espirometría excepto en la enfermedad de Churg-Strauss y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) en las que es de tipo obstructivo. Tanto la radiografía (Rx) de tórax como la TAC de alta resolución (TACAR) muestran infiltrados alveolares multifocales distribuidos por la periferia del pulmón, recurrentes y de predominio en lóbulos superiores.

Las cifras elevadas de eosinófilos también se pueden obtener en casos de actividad de la enfermedad en el lavado broncoalveolar (BAL) durante la fibrobroncoscopia. Generalmente, con los hallazgos clínicos, analíticos, radiológicos y del BAL es suficiente para llegar al diagnóstico y no se requiere realizar biopsia transbronquial (BTB) salvo casos inciertos. Es muy importante la anamnesis correcta para conocer

la exposición a fármacos, tóxicos ambientales y otros agentes etiológicos.

## Primarias

### 1. Neumonía eosinófila crónica

Se trata de una entidad de causa desconocida que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, no fumadoras y con antecedentes de asma, atopia, rinitis o poliposis nasal en más del 50% de los casos<sup>(24-26)</sup>. La clínica es subaguda o crónica, con malestar general, fiebre, disnea, sibilancias, tos o pérdida de peso. La afectación radiológica es siempre bilateral, presentando infiltrados pulmonares bilaterales periféricos en campos superiores y medios a modo de "negativo" del edema agudo de pulmón en un 50% de pacientes, siendo raro el derrame pleural bilateral. En la TAC se pueden observar, además, adenopatías mediastínicas en la mitad de los casos<sup>(24,25)</sup>. Pueden estar elevadas las cifras de IgE y hay leucocitosis con eosinofilia en un 90% y en el esputo en un 50% de pacientes<sup>(24)</sup>. Las pruebas funcionales respiratorias expresan un patrón ventilatorio mixto, restrictivo u obstructivo, hipoxemia, disminución de la difusión y aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno.

Al diagnóstico de sospecha se llega habitualmente a través de una clínica sugestiva y las lesiones radiográficas y a la confirmación por la eosinofilia del 30-50%<sup>(24,26)</sup> en el BAL y los infiltrados eosinófilos con zonas de bronquiolitis<sup>(26,27)</sup> en la BTB. La biopsia, que no es obligatoria para el diagnóstico, muestra acúmulo de histiocitos y eosinófilos en parénquima e intersticio, con neumonía organizada y fibrosis<sup>(28)</sup>. Deben descartarse otras causas de eosinofilia, como fármacos o infecciones.

El tratamiento esteroideo debe mantenerse durante largo tiempo para evitar la recidiva. La dosis de inicio es de 40-60 mg/día para reducir lentamente entre 3 y 9 meses hasta su supresión total o para dejar la mínima dosis eficaz que evite la recaída. Estas se tratan reiniciando dosis de 40 mg al día con reducción en 3 o 4 semanas<sup>(25-27)</sup>.

Aunque no suele ser habitual la remisión espontánea, el pronóstico suele ser excelente con los corticoides. Sin embargo, puede haber casos de progresión hasta la insuficiencia respiratoria aguda grave con necesidad de ventilación mecánica.

## 2. Neumonía eosinófila aguda

Es la forma más grave de las EP. De naturaleza idiopática, afecta a personas sanas sin predominio de sexo y suelen ser jóvenes. Se ha relacionado con el inicio del consumo de tabaco y con la exposición al polvo de renovación de interiores o derribos<sup>(28,29)</sup>. Los afectados de forma aguda debutan con síntomas como fiebre elevada, tos seca, disnea, artromialgias, dolor torácico e hipoxemia, que pueden evolucionar a insuficiencia respiratoria que requiera ingreso en UCI con soporte ventilatorio hasta en un 50% de los casos. En la auscultación se perciben crepitantes secos "tipo velcro" en más del 80% de los casos<sup>(24,25,27)</sup> y sibilancias.

Análiticamente destaca leucocitosis pero leve o nula eosinofilia y un aumento considerable de la IgE. Los eosinófilos están incrementados en un 20-50% en el BAL<sup>(29,30)</sup>, así como los linfocitos y polimorfonucleares (PMN), datos muy sugestivos de este diagnóstico.

La radiografía muestra infiltrados intersticiales finos, simétricos, no periféricos, con líneas B de Kerley, que se tornan en alveolo-intersticiales difusos y confluentes. El derrame pleural bilateral es frecuente<sup>(25,30)</sup>. Hay hipoxemia, un patrón ventilatorio restrictivo y descenso de la difusión. Salvo para el diagnóstico diferencial, no se precisa la toma de muestra histopatológica, la cual exhibirá infiltración eosinófila y daño alveolar difuso<sup>(26,27)</sup>.

La evolución suele ser buena sin recaídas, con ocasionales remisiones espontáneas y con mejoría funcional tras el tratamiento corticoideo. Los esteroides se usan a dosis de 60-125 mg/6 h de prednisona o metil-prednisolona hasta la mejoría, con mantenimiento de 40-60 mg/día durante 2-4 semanas y posterior reducción progresiva hasta la supresión<sup>(30)</sup>.

## 3. Síndrome hipereosinofílico idiopático

Es una forma rara de EP, de causa incierta con mal pronóstico sin tratamiento. Se presenta con predominio masculino (7/1), en edades medias de la vida y se caracteriza por una afectación multiorgánica atribuible a eosinofilia tisular, en el contexto de una considerable eosinofilia en sangre periférica (> de 1.500 células/mcl) durante más de 6 meses una vez descartadas otras causas. Se apunta como posible mecanismo fisiopatológico una alteración en la proliferación clonal de eosinófilos o linfocitos<sup>(23,24,28,29)</sup>. Por ello se clasifican en **primarias** (neoplásicas), **secundarias** (reactivas o linfocítica), en la que se asocia

a angioedema, urticaria y niveles de IgE elevados e **idiopáticas** (sin desorden proliferativo).

La afectación pulmonar, observada hasta en un 40-50% de los casos<sup>(24,28,29)</sup>, se manifiesta con tos seca, sudoración nocturna y pérdida de peso que puede evolucionar hacia distrés respiratorio. Las imágenes del tórax son de infiltrados nodulares bilaterales, periféricos y fugaces, signos de hipertensión pulmonar, fibrosis y derrame pleural. En el TACAR se visualiza un patrón en "vidrio deslustrado". Los eosinófilos aumentan en el BAL hasta un 70% cuando hay afectación pulmonar. Anatomopatológicamente los hallazgos son de infiltrados eosinofílicos intersticiales con áreas de necrosis, sin vasculitis y evolución hacia la fibrosis.

La afectación cardíaca es la mayor responsable de la morbimortalidad en la forma primaria y cursa con insuficiencia cardíaca, fibrosis endomiocárdica, miocardiopatía restrictiva, trombos intracavitarios y valvulopatías. Otras afectaciones orgánicas son: anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, cambios neuropsiquiátricos, neuropatías, accidentes vasculares cerebrales, artromialgias, episodios tromboembólicos, insuficiencia renal, y alteraciones dérmicas y gastrointestinales.

Se usa prednisona a dosis de 1 mg/kg/día hasta mejoría del paciente para después reducir y mantener 1 año con dosis mínima en días alternos. Si no hay respuesta, se usa hidroxiurea a dosis de 0,5 mg-1,5 g/día e interferón- $\alpha$ . Para los episodios tromboembólicos se usa anticoagulación. Se ha utilizado también busulfán, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, vincristina, etopóxido, anti IL5, anti CD52, trasplante de médula ósea y recientemente con imatinib. El tratamiento de la forma no idiopática será coordinado con hematología siguiendo las guías de la OMS<sup>(24,26)</sup>. La supervivencia oscila alrededor del 70% a los 10 años.

## Secundarias

### 1. Fármacos

Los fármacos representan una de las causas más frecuentes de EP y son múltiples los que pueden ocasionarla. Los principales implicados son los AINES, algunos quimioterápicos y antibióticos (sulfamidas)<sup>(24,25)</sup>. Es importante, en caso de sospecha, consultar las bases de datos de tóxicos pulmonares.

La presentación clínica es variable, cursando desde síntomas leves como febrícula, tos y disnea, junto a

infiltrados pulmonares fugaces, hasta agravamiento con insuficiencia respiratoria, neumonitis, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis. No obstante, la afección suele remitir al abandonar el fármaco sin necesidad de corticoides o precisar pauta corta de los mismos.

Hay dos síndromes destacados de eosinofilia y afectación pulmonar en este apartado, como son el denominado síndrome de mialgias con eosinofilia, que se produce por consumo de derivados de L-triptófano, y el síndrome de aceite tóxico secundario a la ingestión de aceite de colza adulterado.

## 2. Parásitos

Los principales parásitos involucrados en el desarrollo de EP son *Ascaris lumbricoides*, *toxocara*, *Anquilostoma* y *Strongiloides*, siendo el primero el más frecuente en humanos y el relacionado con la etiología del síndrome de Löffler. Predomina en estas infecciones la patología gastrointestinal, siendo más rara la enfermedad pulmonar, que suele ser propia de huéspedes inmunocomprometidos<sup>(26,31)</sup>. Los síntomas debutan de manera insidiosa o como hiperreactividad bronquial, confundida a veces con asma bronquial, incluso con hemoptisis, a lo que se añaden infiltrados pulmonares recurrentes y eosinofilia sanguínea. En la radiografía se observan infiltrados alveolointersticiales. Para llegar al diagnóstico se necesita demostrar la presencia del parásito o sus huevos en esputo, líquido pleural, BAL o biopsia, salvo claro diagnóstico de parasitosis intestinal concomitante. En cuanto al tratamiento, están contraindicados los corticoides por el riesgo de diseminación de la infección y se usan derivados antiparasitarios específicos: en *Ascaris* se usa mebendazol (100 mg/2 veces al día/3 días) o piperacina (4 g en dosis única)<sup>(25,26,31)</sup>.

## HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)

### Definición y epidemiología

La HCL es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida, con diversos perfiles clínicos según edad y el grado de extensión, caracterizada por la proliferación monoclonal y la infiltración de distintos órganos por células de Langerhans (CL: célula diferenciada de la línea monocito-macrófago, que con microscopía electrónica muestran las clásicas estructuras citoplasmáticas pentalaminadas denominadas cuerpos X

o gránulos de Birbeck y con expresión de antígenos CD1a y CD207). Clásicamente la HCL engloba la forma aguda o enfermedad de Letterer-Siwe, que afecta a lactantes con evolución rápidamente progresiva; la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, que aparece en la niñez-adolescencia, caracterizada por la tríada de diabetes insípida, exoftalmos y lesiones osteolíticas múltiples en el cráneo; y la histiocitosis X, también denominada granuloma eosinófilo o granulomatosis de CL de localización preferente pulmonar como forma tardía del adulto<sup>(32,33)</sup>.

La HCL pulmonar afecta a adultos jóvenes, a ambos sexos. La asociación con el hábito tabáquico es muy estrecha (más del 95% de los pacientes son o han sido fumadores). Se especula que podría tratarse de un proceso reactivo policlonal inducido por antígenos del humo del tabaco<sup>(32)</sup>.

### Histopatogenia

El hallazgo de células de Langerhans en el tejido pulmonar es característico de la HCL pero no exclusivo y es posible encontrarlas en fumadores, fibrosis pulmonar y carcinoma bronquioloalveolar. En la HCL aparecen agrupadas en racimos y número superior. En estadios iniciales de la enfermedad, las lesiones tienen distribución broncovascular, posteriormente aparece un infiltrado celular en forma de nódulos de hasta 1,5 cm, pobremente delimitado y con frecuencia presentan una cavitación central. Aunque los infiltrados nodulares pueden regresar, con más frecuencia la lesión avanza, depositándose fibras colágenas y apareciendo extensa fibrosis con formación de quistes de tamaño variable.

### Características clínicas y radiológicas

La clínica es inespecífica. Hasta en un 25% de los casos cursan de forma asintomática. En los pacientes sintomáticos, el curso de la enfermedad suele ser insidioso y los síntomas más frecuentes son: tos no productiva, disnea, síndrome constitucional, fiebre, dolor torácico, hemoptisis, dolores óseos. El dolor torácico puede deberse a la afectación granulomatosa ósea o a la presencia de neumotórax espontáneo que aparece en un 25% de los pacientes y puede ser recurrente<sup>(32-35)</sup>. Entre las manifestaciones extrapulmonares se observan: lesiones óseas osteolíticas en cráneo, mandíbula, costillas o pelvis en el 20%, cutáneas, ganglionares; más infrecuente es la diabetes

insípida (15%). En la Rx de tórax muestra infiltrados intersticiales con pequeños quistes aéreos de predominio apical. En la TACAR se observa la combinación de múltiples quistes y nódulos, de paredes bien definidas, con distribución difusa de predominio en zonas medias y superiores. En la función pulmonar la alteración más frecuente (70-90%) es el descenso de la DLCO y patrón obstructivo solo en el 50% con disminución de la distancia recorrida en 6 minutos<sup>(32)</sup>.

### Diagnóstico

Junto a la clínica y radiología, la biopsia pulmonar abierta es la prueba *gold standard*, aunque la broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial puede ser suficiente; la presencia de más de un 3-5% de células Langerhans confirma el diagnóstico, su identificación se facilita por tinción inmunohistoquímica para la proteína S-100 y el antígeno CD1A, así como la demostración por microscopía electrónica de los gránulos de Birbeck<sup>(32,33)</sup>.

### Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es variable, puede resolverse espontáneamente, permanecer estable o evolucionar a fibrosis pulmonar<sup>(34)</sup>. El tratamiento consiste en el abandono del tabaco con resolución en un 50% de los casos<sup>(32)</sup>. Si no remite, los glucocorticoides, en las dosis recomendadas para otras EPID, pueden ser eficaces. Ningún agente citotóxico ha demostrado clara efectividad hasta la fecha.

En estadios finales puede precisar trasplante pulmonar sin descartar que recidive la HCL<sup>(32)</sup>.

## LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS (LAM)

### Definición

La LAM es una rara enfermedad multisistémica, de causa desconocida, que afecta casi exclusivamente a mujeres en edad fértil de raza caucásica, en la que se produce una proliferación anormal de células musculares lisas (células LAM) que lleva a la formación de quistes pulmonares, anomalías linfáticas (linfangioleiomiomas) y angiomiolipomas renales.

### Etiopatogenia y epidemiología

La forma de presentación puede ser esporádica o en más de la mitad de los casos asociada con la esclerosis tuberosa (ET), síndrome autosómico dominante

causado por las mutaciones de los genes *TSC1* o *TSC2*, que producen hamartomas generalizados. Los genes *TSC1* o *TSC2* codifican, respectivamente, hamartina y tuberina, dos proteínas controladoras de la actividad de la vía de señalización de la diana de la rapamicina en mamíferos o mTOR, que juega un importante papel en el desarrollo, multiplicación y supervivencia celular. La desregulación de esta diana estaría detrás de la aparición de la LAN<sup>(36)</sup>.

En la patogénesis de esta enfermedad se han implicado factores hormonales pero con nulos resultados a la hora del tratamiento.

La incidencia y prevalencia de la LAM son desconocidas, pero se estima que padecen LAM esporádica entre 3 y 7 mujeres por millón, mientras que las afectadas por ET desarrollarán quistes pulmonares en un 80% de los casos<sup>(36)</sup>.

### Histología

En la LAM la estructura pulmonar se ve distorsionada por la presencia de lesiones quísticas difusas por la proliferación anormal de células musculares lisas en torno a los bronquiolos terminales, arteriolas, vénulas y linfáticos hiliares y mediastínicos. También puede haber afectación extrapulmonar del conducto torácico, mediastino, retroperitoneo, junto a angiomiolipomas renales y linfangioleiomiomas pélvicos<sup>(37)</sup>.

### Clínica y radiología

Es una enfermedad que se presenta alrededor de los 40 años. Tras un largo periodo asintomático, las pacientes debutan con disnea progresiva, tos seca y neumotórax que lo padecerán a lo largo de la evolución un 75% de ellas. Más raros son síntomas como hemoptisis, quilotórax o dolor torácico. Puede haber un retraso en el diagnóstico de meses o años al confundirse los síntomas con asma o EPOC.

En la radiografía de tórax se observa un patrón de opacidades micronodulillares que evolucionan a quistes de pared fina en las bases pulmonares. La TAC de tórax proporciona una caracterización más precisa de estas lesiones.

En la LAM evolucionada se observa funcionalmente un patrón obstructivo o mixto con aumento de volúmenes pulmonares y reducción de la capacidad de difusión. Existe una disminución de la tolerancia al ejercicio, con anomalías del intercambio de gases, limitación ventilatoria e hipoxemia.

## Diagnóstico y pronóstico

Aunque el diagnóstico se basa en los hallazgos histológicos, accesibles por medio de la biopsia transbronquial, se considera suficiente una clínica compatible en una paciente joven con los hallazgos pulmonares de la TAC, sobre todo si se asocian a la clínica extrapulmonar.

La LAM evoluciona de manera variable, generalmente con lenta progresión hasta la insuficiencia respiratoria y con posibles periodos de quiescencia.

## Tratamiento

Las terapias utilizadas para el tratamiento de la LAM hasta hace unos años (medroxiprogesterona, tamoxifeno, danazol y la ooforectomía) no parecen haber sido útiles y el tratamiento ha consistido en el consejo para evitar el embarazo y los viajes en avión, el de soporte con beta 2-agonistas, el tratamiento de los neumotórax o quilotórax y el proponer el trasplante pulmonar en fases avanzadas.

Las investigaciones de los últimos años sugieren que el sirolimus o rapamicina (inmunosupresor usado contra el rechazo de trasplantes y en el tratamiento de la ET) puede mejorar la función pulmonar en pacientes con LAM. Otras líneas de investigación prometedoras son el tratamiento de sirolimus o everolimus, junto a hidroxilcloroquina o simvastatina<sup>(36)</sup>.

## MICROLITIASIS ALVEOLAR (MA)

### Definición , patogenia y epidemiología

La MA es una rara enfermedad, caracterizada por el depósito intraalveolar de compuestos de calcio y sales de fosfato llamados calcoferitas o microlitos junto a calcificaciones extrapulmonares en gónadas, pericardio y riñón<sup>(38)</sup>. Aunque puede ser esporádica, en la mitad de los casos se presenta de forma familiar al heredar de manera autosómica recesiva la mutación del gen *SLC34A2*, que está implicado en la homeostasis del fosfato en varios órganos<sup>(39)</sup>.

No tiene preponderancia por sexo ni raza, y predomina en adultos jóvenes, de países como Turquía, Italia o India.

### Clínica y radiología

Los pacientes permanecen asintomáticos durante años, a pesar de la abundante semiología radiológica. Cuando aparece la clínica, es en forma de disnea o de tos seca. Síntomas más raros son dolor torácico,

sibilancias o hemoptisis. En la auscultación se aprecian crepitantes en bases pulmonares.

La MA se ha relacionado y a veces confundido en ocasiones con la tuberculosis miliar<sup>(38)</sup>.

En la radiografía se observan calcificaciones micronodulares a modo de "arena" en las bases pulmonares", junto al signo de la "pleura negra" (ocupación de bordes cardiaco y diafragmático y aumento de luminosidad entre parénquima y costillas).

La TAC revela opacidades en "vidrio deslustrado", bullas apicales y quistes pequeños subpleurales.

Las pruebas de función pulmonar generalmente muestran un patrón restrictivo. Habitualmente se llega al diagnóstico de MA sobre la base de las manifestaciones clínicas y fundamentalmente las radiológicas que son casi patognomónicas<sup>(40)</sup>. Si hay dudas, el hallazgo de microlitos en el esputo, BAL o biopsia pulmonar confirma el diagnóstico.

### Pronóstico y tratamiento

La enfermedad evoluciona de manera variable, desde una escasa repercusión durante años, hasta la progresión hacia el *cor pulmonale*, fallo respiratorio o la fibrosis.

Solo el trasplante pulmonar en casos avanzados parece ser una alternativa válida.

Los demás tratamientos, como corticosteroides, difosfonatos (etidronato), quelantes del calcio, BAL terapéutico, etc., se han usado con dudoso éxito o con resultados contradictorios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest*. 2011; 139: 174-82.
2. Costabel U. Sarcoidosis; Clinical update. *Eur Respir J Suppl*. 2001; 32: 56s-68s.
3. Morera Prat J. Sarcoidosis y otras granulomatosis. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, eds. Madrid: Grupo Aula Médica; 2005. p. 1165-79.
4. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004; 21: 64-70.
5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Case Control Etiologic Study (ACCES) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1885-9.
6. Fernández Fabrellas E. Epidemiología de la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 92-100.

7. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med*. 2005; 201: 755-67.
8. Costabel U, Guzmán J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005; 32: 259-64.
9. Chillón Martín MJ, de Miguel Díez J, de la Torre Fernández J. Sarcoidosis pulmonar. En: Neumomadrid, ed. Monografía XII: Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Madrid: Ergon; 2008. p. 117-34.
10. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of sarcoidosis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015; 49: 54-62.
11. Mostard RL, Kroonenburg MJ, Drent M. The role of the PETscan in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19: 538-44.
12. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 580-600.
13. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*. 2008; 2.
14. Baughman RP, Lower EE. Treatment of sarcoidosis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015; 49: 79-92.
15. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; 25: 237-50.
16. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis. Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 314-24.
17. Glazer CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21: 171-7.
18. Glazer C, Martyny JW, Rose CS. Hot tub associated granulomatous lung disease from mycobacterial aerosols. *Clin Pulm Med*. 2008; 15: 138-44.
19. Lacasse Y, Girard M, Cornier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2012; 142: 208-17.
20. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl*. 2001; 32: 114s-8s.
21. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 44-55.
22. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008; 134: 133-8.
23. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 607-12.
24. Fernández Pérez ER, Frankel SK. Eosinophilic lung diseases. *Clin Pulm Med*. 2013; 20: 280-91.
25. Mora Cuesta VM, Agüero Balbín R, Ciorba C, et al. Síndromes eosinofílicos pulmonares. *Medicine*. 2014; 11: 3936-48.
26. Linares Asensio MJ, García-Salmones Martín M, Oliver Golderacena JM. Eosinofilia pulmonar. En: Ancochea Bermúdez J, De Miguel Díez J, eds. Monografías Neumomadrid. Volumen XII/2008. Enfermedades pulmonares intersticiales. Madrid: Ergon; 2008. p. 135-54.
27. Sueiro Bendito A. Eosinofilia pulmonar. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, ed. Medicina Respiratoria. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 999-1010.
28. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2007; 27: 477-92.
29. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy*. 2005; 60: 841-57.
30. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, et al. Clinical characteristics and cotreatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J*. 2013; 41: 402-9.
31. Kunst H, MacK D, Kom OM, et al. Parasitic infections of the lung: a guide for the respiratory physician. *Thorax*. 2011; 66: 528-36.
32. Elia D, Torre O, Cassandro R, Caminati A, Harari S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: A comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Int Med*. 2015; 27: 351-6.
33. Tazi A. Adult pulmonary langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27: 1272-85.
34. Vasallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002; 346: 484-90.
35. Sundar KM, Goselin MV, Chung HL, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Chest*. 2003; 123: 1673-83.
36. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. Taveira-DaSilva AM, Moss J. *Clin Epidemiol*. 2015; 7: 249-57.
37. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Talmadge E King, Jr, MD. <http://www.uptodate.com/contents/pulmonary-lymphangioleiomyomatosis>. Jun 23, 2015.
38. Kashyap S, Mohapatra PR. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Lung India*. 2013; 30: 143-7.
39. Ganesan N, Ambrose MM, Ramdas A, Kisku KH, Singh K, Varghese RG. Pulmonary alveolar microlithiasis: an interesting case report with systematic review of Indian literature. *Front Med*. 2015; 9: 229-38.
40. Ferreira Francisco FA, Pereira e Silva JL, Hochhegger B, Zanetti G, Marchiori E. Pulmonary alveolar microlithiasis. State-of-the-art review. *Respir Med*. 2013; 107: 1-9