

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

L. Piñel Jiménez, E. Cabrera César, A. Aguilar Gálvez, A. Segado Soriano

SARCOIDOSIS

Definición

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología indeterminada, caracterizada por una presentación clínica y curso variable⁽¹⁾. Compromete fundamentalmente al pulmón y ganglios linfáticos del tórax, con menor frecuencia a ojos y piel y, en ocasiones, a otros órganos⁽²⁾. 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 no caseificante, 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⁽³⁾.

Epidemiología

La sarcoidosis puede aparecer en ambos sexos, a cualquier edad y en todas las razas. La enfermedad muestra una predilección por los adultos jóvenes, describiéndose históricamente una mayor incidencia antes de los 40 años, sin embargo estudios epidemiológicos actuales han mostrado un aumento de la edad del diagnóstico, fundamentalmente en mujeres⁽⁴⁾. Trabajos realizados en Japón, Europa y EE.UU., describen un patrón bimodal respecto a la edad de presentación, con un primer pico de incidencia entre los 20 y 35 años y un segundo pico por encima de los 50 años⁽⁵⁾.

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. Es más frecuente en no fumadores.

Existe una heterogeneidad significativa en la prevalencia, presentación y gravedad de la enfermedad entre los diferentes grupos raciales y étnicos, así la sarcoidosis es casi cuatro veces más frecuente y más grave en la raza negra que en la raza blanca⁽⁴⁾ donde es más probable una presentación asintomática. Agrupaciones 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⁽⁶⁾. El hallazgo más destacable fue la relación con una sección en el brazo corto del cromosoma 6. En otro nivel, los polimorfismos del TNF- α pueden condicionar la forma clínica o la gravedad⁽⁶⁾.

En Europa y en Estados Unidos se han descrito cifras de prevalencia entre 10 y 40 casos por 100.000 habitantes. En España la incidencia varía entre 1,2 y 4,51 casos por 100.00 habitantes en las series publicadas, con la mayor incidencia en la provincia de León⁽⁷⁾. Es la segunda causa de enfermedad intersticial por detrás de la fibrosis pulmonar idiopática⁽⁶⁾.

Etiología

La etiología de la sarcoidosis permanece desconocida. Los investigadores del estudio etiológico ACCESS no han podido identificar una sola causa de sarcoidosis⁽⁸⁾. Tres líneas apoyan la teoría de que esta enfermedad 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*⁽⁹⁾. 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⁽¹⁰⁾.

Patogenia

Presenta una patogenia compleja, en la que están implicadas la inmunidad innata y la adquirida, con una hiperactivación de células T y monocitos circulantes, y posterior migración al tejido afectado; los individuos predispuestos generan un desorden inmuno-inflamatorio, que comparte puntos en común con enfermedades infecciosas y autoinmunes y origina la formación de granulomas en varios órganos⁽¹¹⁾.

Las alteraciones inmunológicas en la reacción sarcoidea 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 sarcoideo 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 sarcoideo típico, no caseificado, está constituido por un agregado de células epitelioides 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⁽¹²⁾. 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, angetis necrotizante sarcoidea (considerada como un variante de las sarcoidosis, caracterizada por confluencia de granulomas no caseificantes asociados con vasculitis granulomatosa que afecta a arterias y venas, con buen pronóstico,

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. <i>Lupus pernio</i> (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 (panel de abejas). Retracción hilar, bullas, quistes	5-10

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 sarcoideo, 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 sir-

ven 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 broncovascular. 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 rentabilidad global de la biopsia transbronquial (BTB) varía entre el 40%-90%, dependiendo de las series y el estadio⁽¹³⁾ y, de la experiencia del que realiza la técnica. El desarrollo de la punción guiada por ultrasonidos (EBUS-TBNA) ha disminuido la indicación de la BTB en sarcoidosis y la necesidad de mediastinoscopia en la evaluación de los ganglios mediastínicos e hiliares⁽¹⁴⁾. La combinación de BTB y EBUS-TBNA aumenta el rendimiento diagnóstico hasta el 100%⁽¹⁵⁾. La criobiopsia transbronquial es otra técnica que ha demostrado alta rentabilidad diagnóstica en el diagnóstico de sarcoidosis. El lavado broncoalveolar (BAL) 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%, este dato muestra un alto valor predictivo positivo, incluso si la biopsia transbronquial no muestra granulomas.

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 cardíaca, así como localizar lugares ocultos para posibles biopsias⁽¹⁶⁾. No es necesaria la confirmación histológica en el síndrome de Löfgren, Heerfordt y adenopatías hiliares bilaterales asintomáticas⁽¹⁴⁾.

La respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada está disminuida durante los periodos de actividad. Una enzima convertidora de angiotensina (ECA) 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⁽¹⁴⁾. A todos los pacientes se recomienda realizar hemograma, bioquímica con calcio, enzimas hepáticas, creatinina, BUN, análisis de orina, electrocardiograma, 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⁽¹⁴⁾.

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%. 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.

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. La mortalidad global de la sarcoidosis es del 1-5%.

Tratamiento

En general, se debe ofrecer tratamiento de la sarcoidosis a los pacientes con síntomas específicos o ante la evidencia de progresión de la enfermedad, mediante la presencia de alteraciones radiológicas o funcionales. En los pacientes de reciente diagnóstico con alta probabilidad de resolución espontánea no está indicado el inicio de tratamiento, aunque debe realizarse un seguimiento estrecho que descarte la progresión de la sarcoidosis.

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⁽¹⁷⁾. 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⁽¹⁸⁾. Su indicación está bien definida en la sarcoidosis extrapulmonar grave, principalmente en la afección cardiaca, neurológica, ocular, hepática, muscular, 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 seis meses del diagnóstico si persisten los infiltrados intersticiales o cuando existan signos de progresión. En el estadio IV deben tratarse todos los pacientes.

La dosis inicial es de 20-40 mg/día de prednisona o su equivalente, durante 6-8 semanas, reduciéndose cada 6-8 semanas según la respuesta al tratamiento o la presencia de efectos adversos. Cuando se alcanza la dosis de 10 mg/día se mantiene hasta cumplir seis meses de tratamiento. Algunos autores recomiendan mantenerlos al menos durante 1 año (5-10 mg/día) para evitar recaídas, mientras que otros inician la retirada a los seis meses⁽¹⁹⁾. Una vez retirados debe realizarse

seguimiento para identificar recaídas que obliguen a modificar o reiniciar la pauta y mantener la dosis efectiva. En el estadio IV o con afectación ocular importante, cardiaca, neurológica y renal la dosis inicial es de 1 mg/kg. La metilprednisona intravenosa (i.v.), en dosis de 30 mg/kg 1-5 días, se ha recomendado como tratamiento para la neurosarcoidosis refractaria al tratamiento. La budesonida inhalada (800 µg/día) y la fluticasona (1.000 µg/día) se utilizan en la hiperreactividad bronquial y como terapia de mantenimiento de la respuesta conseguida con los corticoides sistémicos^(20,21).

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, o el adalimumab han demostrado su eficacia en pacientes en los que han fracasado otros tratamientos⁽¹⁷⁾. En la tabla 3 se especifican las dosis de estos fármacos. También se ha valorado la utilidad de rituximab en el tratamiento de la sarcoidosis con eficacia inconsistente respecto a la afectación pulmonar, sin embargo otros casos han mostrado respuesta en algunos pacientes⁽²²⁾.

Los fármacos antifibróticos, aprobados para el tratamiento FPI, podrían ser útiles en las formas fibróticas. Nintedanib está aprobado en el tratamiento de las enfermedades intersticiales con fenotipo fibrotico progresivo y, por tanto, podría utilizarse en casos de sarcoidosis estadio IV⁽²³⁾. También se está llevando a cabo un ensayo clínico con pirfenidona en pacientes con sarcoidosis fibrótica progresiva⁽²⁴⁾.

La hipertensión pulmonar precapilar puede responder a los vasodilatadores pulmonares. Hay estudios donde se ha encontrado mejoría utilizando bosentán⁽¹⁷⁾. 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⁽¹⁰⁾. Se han descrito casos de recurrencias de sarcoidosis en los pulmones trasplantados.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

También conocida como alveolitis alveolar extrínseca (AAE), es una enfermedad inflamatoria y/o fibrótica que afecta al parénquima pulmonar y a la

TABLA 3. Tratamiento: fármacos alternativos a los glucocorticoides.

Fármaco	Dosis	Indicaciones	Consideraciones especiales
Inmunosupresores			
Metotrexato	5 mg semanales, incrementando la dosis en 2,5 mg cada 2 semanas, hasta alcanzar la dosis de 10-15 mg/semana v.o.	Reducción de la dosis de glucocorticoides	Se recomienda su uso con ácido fólico (5 mg semanales) para prevenir la toxicidad a nivel gastrointestinal y hematológico. Contraindicado en el embarazo
Azatioprina	1,5-2,5 mg/kg peso ideal al día. Habitualmente 50-150 mg/día (máx. 3 mg/kg)	Sarcoidosis crónica refractarias a glucocorticoides	No debe usarse con alopurinol (riesgo de toxicidad hematológica)
Leflunomida	10-20 mg/día		Contraindicado en el embarazo
Micofenolato	500-1.500 mg/12 h	Tratar las manifestaciones extrapulmonares (cutáneas, neurológicas, renales y oculares). Escaso efecto en la función pulmonar	Contraindicado en el embarazo
Ciclofosfamida	50-150 mg/día vía oral o 500-1.200 mg cada 3-4 semanas i.v.	Neurosarcoidosis o sarcoidosis cardíaca refractarias a tratamiento. Útil en los casos amenazantes para la vida	Sus potenciales efectos adversos (en ocasiones muy graves) hacen que su uso sea muy restringido en sarcoidosis
Agentes biológicos			
Infliximab	3-5 mg/kg i.v., con una segunda dosis separada dos semanas y posteriormente cada 4-8 semanas	Tercera línea de tratamiento de la sarcoidosis, cuando existe resistencia o intolerancia a glucocorticoides y agentes citotóxicos	
Adalimumab	40-80 mg cada 2 semanas s.c.	Sarcoidosis pulmonar refractaria. También ha demostrado su eficacia en uveítis y afectación cutánea refractaria a otros tratamientos	

pequeña vía aérea, mediada por el sistema inmune y provocada 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 la NH 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) (25). 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., *Saccharopolyspora rectivirgula*) (pulmón del granjero)(26,27). 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*. En los últimos años se han reconocido numerosos agentes (p. ej., antígenos de micobacterias) como causa establecida de AAE(28,29).

Epidemiología

Dado que no se producen por un mismo agente etiológico, es difícil establecer su prevalencia, y su estimación varía en función de la definición de casos (los leves pueden pasar desapercibidos), intensidad de la exposición del antígeno causante, situación geográfica

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

Antígeno	Origen	Denominación de la AAE
Bacterias		
<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	Heno enmohecido	Pulmón del granjero
<i>Thermoactinomyces v.</i>	Aire acondicionado	AAE del aire acondicionado
Hongos		
<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 domestico	Neumonitis estival japonesa
<i>Penicilium species</i>	Corcho enmohecido	Suberosis
<i>Penicilium casei</i>	Queso	Pulmón del trabajador de queso
<i>Alternaria species</i>	Madera enmohecida	Pulmón del carpintero
Micobacterias		
<i>Mycobacterium avium</i>	Moho en techos, aguas calientes (piscinas, jacuzzi, saunas)	Pulmón de tina caliente. Pulmón de piscinas
Proteínas animales		
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
Productos químicos		
Diisocianatos, anhídrido trimetílico	Poliuretanos, pinturas, tintes, pegamentos	Pulmón del trabajador químico

y proximidad a industrias entre otros. La proporción de casos varía según diferentes registros del 2 al 47%, de entre todas las enfermedades intersticiales. Se presenta más frecuentemente en varones, mayores de 65 años y con menor frecuencia en fumadores⁽³⁰⁾.

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 (formación de anticuerpos IgG específicos) como la celular. Ambas respuestas, conducen a una inflamación predominantemente linfocitaria y granulomatosa⁽³¹⁾. La inflamación neutrofilica está más representada en el inicio temprano de la enfermedad y durante la fibrosis posterior, mientras que la desregulación de las células T contribuye a una respuesta inmune exagerada⁽³²⁾.

El desarrollo de la fibrosis parece estar relacionada con el aumento de actividad Th2 respecto a Th1, el aumento de la apoptosis epitelial y la actividad fibroblástica anormal⁽³¹⁾.

Formas clínicas

Tradicionalmente, la NH se ha clasificado como aguda, subaguda y crónica, en relación con la intensidad y la duración de la exposición al agente causal^(12,16). Sin embargo, en la última guía de práctica clínica publicada por la *American Thoracic Society* (ATS), la *Japanese Respiratory Society* (JRS) y la *Latin American Thoracic Society* (ALAT), se clasifican como formas fibróticas y formas no fibróticas, en función de la presencia o ausencia de fibrosis radiológica o histopatológica. Este nuevo enfoque refleja de una forma más objetiva la clínica y el curso de la enfermedad⁽³³⁾.

La disnea y la tos son síntomas comunes en ambas presentaciones clínicas. La opresión torácica, pérdida de peso o la fiebre suelen ser menos frecuentes. El inicio de síntomas puede ser agudo (días

TABLA 7. Características radiológicas del TACAR en la forma no fibrótica y fibrótica de la NH.

Patrón radiológico	Típico	Compatible	Indeterminado
	Precisa de al menos una alteración parenquimatosa, una de la alteración de la pequeña vía aérea y ambas de distribución difusa	Patrones no específicos que han sido descritos en la NH	No aplican
Forma no fibrótica	<p>Anomalías del parénquima:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vidrio deslustrado • Patrón en mosaico <p>Anomalías en pequeña vía aérea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos centrolobulillares difusos mal definidos • Atrapamiento aéreo 	<p>Anomalías del parénquima:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Áreas en vidrio deslustrado uniformes y sutiles • Consolidaciones alveolares • Quistes pulmonares 	No aplican
	Requiere patrón de fibrosis en una de las distribuciones y al menos una alteración indicativa de enfermedad de vía aérea pequeña	Se presenta cuando el patrón o la distribución de la fibrosis pulmonar varía de la típica, pero debe ir acompañada de alteraciones indicativas de enfermedad de vía aérea pequeña	Existe cuando los hallazgos no son sugestivos ni de patrón típico ni de compatible
Forma fibrótica	<p>Los hallazgos de fibrosis se componen de opacidades lineales irregulares/reticulación gruesa con distorsión pulmonar; bronquiectasias por tracción y panal de abeja puede estar presente pero no predominar. La distribución puede ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aleatoria axial o craneocaudal • Predominante en zona media pulmonar • Relativamente respetada las zonas inferiores <p>Anormalidades indicativas de afectación de vía aérea pequeña:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos centrolobulillares difusos o vidrio deslustrado mal definidos • Patrón en mosaico 	<p>Variantes de fibrosis pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patrón NIU • Áreas extensas en vidrio deslustrado superpuestas a zonas sutiles de fibrosis pulmonar <p>Variantes de distribución de la fibrosis pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axial: peribroncovascular, subpleural • Zonas pulmonares superiores <p>Anormalidades indicativas de afectación de vía aérea pequeña:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos centrolobulillares mal definidos • Patrón de tres densidades o atrapamiento aéreo 	<p>Patrones solitarios de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patrón de NIU • Patrón de probable NIU • Patrón indeterminado para NIU • Patrón fibrótico de neumonía intersticial no específica • Patrón de neumonía organizada • Patrón de TACAR indeterminado

Además de la historia clínica de exposición detallada y la exploración física, a continuación, se describen las diferentes herramientas para el diagnóstico.

Radiología

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

La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), es la técnica radiológica de elección ya que ofrece más información sobre la presencia o ausencia de rasgos que sugieran fibrosis. Los hallaz-

gos radiológicos típicos de las formas no fibróticas incluyen áreas en vidrio deslustrado y patrón micronodulillar bilateral. La forma fibrótica se manifiesta frecuentemente con áreas de reticulación gruesa con distorsión pulmonar, de ubicación aleatoria o predominante en la zona media del pulmón, que pueden estar en asociación con bronquiectasias por tracción y áreas de vidrio deslustrado. El panal de abeja cuando está presente, la distribución basal es menos habitual en comparación con la neumonía intersticial usual de la fibrosis pulmonar idiopática^(33,37) (Tabla 7).

Función pulmonar

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

Inmunología

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

Lavado broncoalveolar (LBA)

Es muy sensible para detectar alveolitis en el paciente con NH, pero su uso no se recomienda de forma sistemática para el diagnóstico de la enfermedad. Los hallazgos son inespecíficos, aunque pueden estar presentes en pacientes asintomáticos. La presencia de linfocitosis en el recuento celular del LBA, por encima del 20%, acompañado de un cociente CD4+/CD8+ disminuido (menos de 2) pueden ser sugestivas de esta patología. Sin embargo, esto puede ser variable dependiendo de distintas situaciones, como el tipo de antígeno, intensidad de exposición, hábito tabáquico o estadio clínico⁽³⁸⁾.

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) por personal cualificado y en centros especializados⁽²⁶⁾. 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 8⁽³⁹⁾. Otra forma de llevarla a cabo es la exposición directa a la fuente antigénica en el ambiente sospechoso durante cinco días seguidos.

Biopsia transbronquial. Criobiopsia

La biopsia transbronquial puede mostrar hallazgos histológicos típicos, que, en un contexto clínico adecuado, pueden ser suficientes para diagnóstico. Según algunos estudios, la rentabilidad de esta prueba oscila del 11 al 40%⁽⁴⁰⁾. La criobiopsia es una técnica innovadora que aporta muestras más

TABLA 8. 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 SatO₂ > 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

grandes, lo que aumenta la sensibilidad de la biopsia transbronquial⁽⁴¹⁾.

Biopsia pulmonar quirúrgica

La biopsia quirúrgica es un procedimiento invasivo que debe indicarse solo cuando la historia clínica, inmunoglobulina G (IgG) sérica específica, los hallazgos del lavado broncoalveolar y el patrón de HRCT no arrojan un diagnóstico confiable.

Histopatología

En las formas no fibróticas es típico encontrar bronquiolitis celular crónica con infiltración peribronquial de linfocitos, pequeños granulomas mal formados no necrosantes localizados cerca de los bronquiolos respiratorios o terminales y neumonitis celular crónica con infiltración parcheada de células mononucleares. Las formas fibróticas difieren de las anteriores en que el patrón predominante es la fibrosis y los granulomas pueden no estar presentes^(42,43).

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 irreversiblemente a fibrosis. Actualmente el hallazgo de fibrosis en biopsia pulmonar o TACAR es indicativo de mal pronóstico⁽⁴⁴⁾.

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 exposición doméstica a antígenos microbiológicos o aviares.

La evitación antigénica en cualquiera de las formas clínicas es fundamental. En la NH aguda o subaguda con síntomas persistentes, pruebas de función pulmonar anormales, hipoxemia o evidencia radiográfica de afectación pulmonar extensa, debe iniciarse tratamiento farmacológico con corticoides sistémicos. La dosis inicial de prednisona es de 0,5 mg/kg/día con un máximo de 30 mg al día, que se mantienen durante una o dos semanas y luego se reduce gradualmente durante las próximas dos a cuatro semanas, aunque la dosis y la duración no se han estudiado formalmente⁽⁴⁵⁾. En las formas fibróticas crónicas, se sugiere probar con corticoides orales a dosis 0,5 mg/kg de prednisona al día (hasta 30 mg al día) durante cuatro a ocho semanas, seguida de una reducción gradual hasta una dosis de 10 mg al día a los tres meses del inicio. Los pacientes con datos de inflamación como opacidades en vidrio esmerilado en el TACAR o linfocitosis de lavado broncoalveolar responden mejor a este tratamiento^(46,47). En caso de que no haya respuesta, o como ayuda al ahorro de corticoides, se pueden emplear inmunosupresores como azatioprina o micofenolato mofetil, que en algunos estudios observacionales han mostrado una mejoría en la función pulmonar y parecen tener menos efectos adversos que los glucocorticoides por sí solos, aunque son necesarios ensayos clínicos que esclarezcan su papel^(48,49).

El uso de rituximab en algunos pacientes con NH crónica mostró que puede conducir a la estabilización o mejora de la función pulmonar⁽⁵⁰⁾.

En las formas fibróticas progresivas está indicado el empleo de antifibróticos como nintedanib que pueden enlentecer el curso de la enfermedad. También hay algunos estudios que apoyan el uso de pifenidona en estos pacientes^(51,52).

El trasplante pulmonar estará recomendado en las formas crónicas progresivas con fibrosis pulmonar avanzada⁽⁵³⁾.

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR (PAP)

Definición, patogenia y epidemiología

Es una enfermedad pulmonar difusa poco frecuente, caracterizada por la acumulación de material lipoproteínico amorfo en los espacios aéreos distal,

con una tinción al ácido peryódico de Schiff (PAS) positiva. Engloba a un conjunto de enfermedades que afectan negativamente a la producción y eliminación de surfactante.

Se estima una prevalencia de la enfermedad de entre 0,2-0,6 casos por millón de habitantes y se clasifica en cuatro grupos^(54,55):

- **PAP autoinmune:** es la más frecuente en el adulto (90-95% de los casos). Se debe a la presencia de altos niveles de anticuerpos que actúan neutralizando el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).
- **PAP secundaria:** corresponde al 5-10% de los casos, y es debida a la presencia de distintas enfermedades subyacentes, como enfermedades hematológicas (síndromes mielodisplásicos), trastornos de la inmunidad, infecciones (como por ejemplo VIH, citomegalovirus o *Pneumocystis jirovecii*) o tóxicos.
- **PAP congénito:** es poco frecuente (< 1% de los casos) y sobretodo se da en recién nacidos. Se debe a mutaciones en los genes que codifican la producción de surfactante (SFTPB y SFTPC), su metabolismo (ABCA3) o regulación de su síntesis (TTF-1).
- **PAP inclasificado:** si no cumple ninguna de las características anteriores, lo que ocurre en menos de un 1% de los casos.

Clinica y diagnóstico

La PAP aparece con más frecuencia en hombres, de edad media, y en su mayor proporción fumadores. La clínica es inespecífica y hay casos en los que permaneces asintomáticos, aunque los síntomas predominantes son la disnea progresiva y la tos⁽⁵⁶⁾.

En las pruebas de función pulmonar hay algunos parámetros que podemos encontrar alterados y que se relacionan con la gravedad de la enfermedad, como la disminución de la difusión del monóxido de carbono o el aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno⁽⁵⁷⁾.

El uso de la radiografía simple de tórax es limitado y suelen observarse infiltrados alveolares bilaterales de predominio perihilar. El TACAR es la prueba radiológica de elección, que se caracteriza por el típico patrón *crazy paving* con engrosamiento septal lobulillar asociado a áreas en vidrio deslustrado, de distribución parcheada⁽⁵⁸⁾.

La determinación de los anticuerpos contra GM-CSF en las formas autoinmunes tiene una especificidad y sensibilidad cercana al 100%, aunque sus niveles no se han relacionado con la gravedad de la enfermedad⁽⁵⁹⁾. El lactato deshidrogenasa (LDH) suele estar elevado, aunque no es un hallazgo específico.

La realización de la broncoscopia con lavado broncoalveolar es esencial para el diagnóstico de la PAP. El aspecto lechoso con sedimentación lipoproteínica y la tinción PAS positivo de la citología son característicos⁽⁶⁰⁾.

Los hallazgos del TACAR, el LBA y la determinación de anticuerpos anti-GM-CSF pueden ser suficientes para el diagnóstico. En aquellos casos en los que estos datos no hayan sido esclarecedores, debe considerarse la realización de biopsia pulmonar, bien transbronquial que en algunos casos se realiza en el mismo procedimiento de la broncoscopia o quirúrgica. La histopatología muestra una arquitectura alveolar preservada, con espacios rellenos de macrófagos espumosos, eosinófilos y material lipoproteínico PAS positivo⁽⁶⁰⁾.

Pronóstico y tratamiento

La evolución de la enfermedad es variable y en algunos casos puede haber incluso una remisión espontánea de la enfermedad. La supervivencia a los cinco años es de alrededor del 85% en los pacientes no tratados, y asciende a casi un 95% en los tratados⁽⁶¹⁾. La complicación más frecuente son las infecciones por gérmenes oportunistas.

En aquellos pacientes asintomáticos o que presentan síntomas leves, normoxia en reposo y normoxia o hipoxemia leve en esfuerzo, no requieren tratamiento inmediato y pueden ser observados con reevaluación periódica de síntomas, saturación de oxígeno, pruebas de función pulmonar e imagen. Sin embargo, en aquellos que presentan una enfermedad moderada o grave (hipoxemia en reposo o disnea de mínimos esfuerzos) se debe iniciar tratamiento, siendo el lavado pulmonar total el tratamiento de primera elección⁽⁶²⁾. Como alternativa o cuando esta terapia no es bien tolerada, se puede administrar GM-CSF por vía subcutánea o vía inhalada, aunque esta última es mejor tolerada y parece mostrar algunos datos de mejor respuesta⁽⁶³⁾. Otros tratamientos como el uso de rituximab o la plasmaféresis aún tienen una evidencia escasa⁽⁶⁴⁾. El trasplante pulmonar se debe considerar cuando la enfermedad es progresiva o refractaria al tratamiento.

Tabla 9. Clasificación de las eosinofiliias pulmonares.

De causa desconocida o idiopática

- Neumonía eosinofílica crónica
- Neumonía eosinofílica aguda

En síndromes sistémicos

- Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis
- Síndromes idiopáticos hipereosinofílicos

De causa conocida

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
- Parásitos
- Infecciones
- Fármacos

De la vía aérea

- Asma eosinofílica
- Bronquiolitis constrictiva hipereosinofílica idiopática

Otros síndromes pulmonares con posible eosinofilia

- Neumonía organizada criptogenética (NOC), fibrosis pulmonar intersticial (FPI), histiocitosis de células de Langerhans, neoplasias (enfermedad de Hodgkin)

EOSINOFILIAS PULMONARES (EP)

Introducción

La EP constituye un grupo heterogéneo de enfermedades parenquimatosas difusas que se caracterizan por la presencia de eosinófilos en el intersticio pulmonar y espacios alveolares con conservación de la arquitectura pulmonar. Pueden ser o bien de carácter agudo o crónico o bien transitorio, conocido como síndrome de Löffler, más común en infecciones por parásitos⁽⁶⁵⁾. Las principales entidades nosológicas se recogen en la tabla 9. Su incidencia es variable en función de la geografía y factores ambientales. 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.

En pruebas complementarias, la mayor parte de los pacientes presentan infiltrados alveolares difusos y periféricos de predominio en lóbulos superiores tanto en radiografía de tórax como en TC de alta resolución y un patrón ventilatorio restrictivo con disminución de la transferencia de monóxido de carbono (CO). A nivel analítico se evidencian cifras elevadas de eosinófilos en sangre periférica (mayor de $0,5 \times 10^9/L$) y en los espacios alveolares, constituyendo un 25% de la

TABLA 10. Diagnóstico diferencial entre neumonía eosinofílica aguda (IACEP) y crónica (ICEP) idiopáticas.

Características	ICEP	IACEP
Inicio de síntomas	> 2-4 semanas	< 1 mes
Historia previa de asma	Sí	No
Tabaquismo	10% fumadores	2/3 fumadores (a menudo al inicio)
Fallo respiratorio	Raro	Sí
Eosinofilia inicial	Sí	Inusual
Eosinofilia BAL		> 25%
Imagen radiológica	Consolidaciones homogéneas periféricas	Áreas en vidrio deslustrado parcheadas y bilaterales con condensación, engrosamiento septal y derrame pleural bilateral
Recaídas	Sí	No

celularidad obtenida mediante lavado broncoalveolar (BAL), aunque típicamente suele ser mayor del 40%. Comparten su buena respuesta a la terapia sistémica con corticosteroides y la curación sin secuelas, aunque pueden provocar un deterioro de la función pulmonar⁽⁶⁵⁾.

Generalmente los hallazgos clínicos, analíticos, radiológicos y del BAL son suficientes para llegar al diagnóstico salvo en casos dudosos donde se requiere realizar biopsia transbronquial (BTB), siendo primordial una correcta anamnesis para conocer la posible etiología de esta enfermedad.

EP de causa desconocida: neumonía eosinofílica aguda y crónica (Tabla 10)

Neumonía eosinofílica crónica idiopática

Es 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⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Se caracteriza por una infiltración de eosinófilos en el intersticio pulmonar y los alvéolos con conservación notable de la arquitectura pulmonar. Los eosinófilos interactúan con múltiples vías celulares y múltiples interleuquinas que pueden perpetuar la inflamación crónica del pulmón, entre ellas IL-5 e IL-25, diana de tratamientos biológicos en patologías respiratorias como el asma.

La clínica suele ser de carácter subagudo o crónico con disnea y tos en el 60-90% de los casos seguido de síntomas sistémicos como artritis, sinusitis, pérdida de peso, mal estado general, fiebre y sudoración noc-

turna. A la exploración física se aprecian crepitantes tipo velcro a la auscultación pulmonar siendo excepcional la insuficiencia respiratoria grave, más común en la patología aguda⁽⁶⁷⁾. La afectación radiológica observada en casi todos los casos es bilateral con infiltrados pulmonares periféricos en campos superiores y medios. En una cuarta parte de los pacientes, la imagen suele ser similar a los casos de edema agudo de pulmón, pero invertido, descrito clásicamente como "patrón en negativo" siendo raro la presencia de derrame pleural bilateral. En la TC se observan infiltrados periféricos en > 97% de los casos tanto en vidrio esmerilado como de consolidación con adenopatía mediastínica en la mitad de los casos^(66,67). A nivel sanguíneo la eosinofilia es un criterio diagnóstico con valores medios de 5.000-6.000/mm³ que representan el 20-30% de los leucocitos y la IgE sérica total puede estar elevada en aproximadamente la mitad de los casos, a niveles de más de 1.000 UI/ml en el 15% de los casos. En los casos donde la eosinofilia periférica no es significativa y hay elevada sospecha el BAL mediante broncoscopia puede ser útil, demostrando niveles elevados de eosinófilos con una media del 58%. Las pruebas funcionales respiratorias expresan un patrón ventilatorio mixto, restrictivo u obstructivo, con disminución de la difusión, hipoxemia y aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno^(66,67). El deterioro de la función pulmonar a menudo se puede revertir con tratamiento, aunque el defecto obstructivo puede volverse permanente con el tiempo especialmente en pacientes con eosinofilia en BAL notable en la evaluación inicial. La biopsia para la confirmación patológica generalmente no es neces-

ria. Si se realiza los hallazgos tisulares pueden incluir inflamación intersticial y alveolar con predominio eosinofílico y focos de neumonía organizada. La vasculitis necrosante o granulomatosa no debe estar presente y puede sugerir un proceso eosinofílico más sistémico. A la sospecha diagnóstica se llega con clínica sugestiva de más de dos semanas de evolución acompañada de pruebas de imágenes compatibles y presencia de eosinofilia en sangre periférica y/o BAL con exclusión de otras causas de enfermedades pulmonares eosinofílicas, entre ellas infecciones por parásitos y fármacos y enfermedades sistémicas⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

El pilar del tratamiento se basa en la terapia con corticosteroides orales a largo plazo. La dosis inicial es de 0,5-0,6 mg/kg/día (alrededor de 40-60 mg) con lenta reducción entre 3 y 9 meses hasta su supresión total. Hasta la mitad de los pacientes experimentan recaídas, siendo posibles factores de riesgo el tabaquismo y el asma subyacente. La reanudación de corticoides una vez finalizado el tratamiento es eficaz y pueden requerir terapia de mantenimiento crónico. La resolución espontánea ocurre en < 10% de los pacientes y el pronóstico suele ser excelente con los corticoides. Sin embargo, puede haber casos de progresión hasta fibrosis pulmonar o insuficiencia respiratoria aguda grave con necesidad de ventilación mecánica.

Como tratamiento alternativo en esta enfermedad atendiendo a sus mecanismos fisiopatológicos se plantean los agentes biológicos empleados en el tratamiento del asma grave eosinofílica, entre ellos anti IgE omalizumab⁽⁶⁸⁾, anti IL-5 mepolizumab⁽⁶⁹⁾ y antirreceptor IL-5 benralizumab⁽⁷⁰⁾. En la revisión de literatura reciente estudios realizados en pacientes con neumonía eosinofílica crónica idiopática omalizu-mab y mepolizumab han mostrado eficacia en la reducción o interrupción de corticoides orales en casos de recidiva, con disminución de eosinofilia periférica y mejora de sintomatología respiratoria. Aunque los agentes biológicos podrían ser una opción razonable para regular la inflamación eosinofílica característica de esta patología hay datos limitados sobre el uso de estas terapias en la actualidad.

Neumonía eosinofílica aguda idiopática

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 derribo⁽⁷¹⁾. 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^(72,75), y sibilancias.

Análíticamente 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^(65,73) 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 toman en alveolo-intersticiales difusos y confluentes con la combinación típica nódulos de atenuación de vidrio esmerilado y mal definidos, engrosamiento septal y consolidación del espacio aéreo en TC. Las pruebas de función pulmonar revelan patrón ventilatorio restrictivo con reducción de la difusión de monóxido de carbono y aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno. La hipoxemia puede ser grave con criterios diagnósticos de distrés respiratorio agudo ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 200 mmHg). Salvo para el diagnóstico diferencial no se precisa la toma de muestra histopatológica la cual exhibirá infiltración eosinofílica y daño alveolar difuso^(71,73).

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 metilprednisolona hasta la mejoría, con mantenimiento de 40-60 mg/día durante 2-4 semanas y posterior reducción progresiva hasta la supresión⁽⁷³⁾.

Síndromes sistémicos. Síndrome hipereosinofílico idiopático

Es una forma rara de EP, de causa incierta con mal pronóstico sin tratamiento. Se presenta con predominio masculino^(73,74), 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 (> 1.500 células/ μl) 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). 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)^(65,72,74).

La afectación pulmonar, observada hasta en un 40-50% de los casos, 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- α . Para los episodios tromboembólicos se usa anticoagulación. Se ha utilizado también busulfán, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, vincristina, etopóxido, anti-IL-5, 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. La supervivencia oscila alrededor del 70% a los 10 años^(65,66,72,74).

EP de causa conocida: fármacos y parásitos

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)^(65,66,72). 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.

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^(66,75,76). 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^(75,76).

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 microscopia elec-

trónica muestran las clásicas estructuras citoplasmáticas pentalaminares 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, aunque en la actualidad se engloban bajo la HCL^(77,78).

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⁽⁷⁷⁾, siendo más susceptibles los individuos con polimorfismo del gen *SMAD6*⁽⁷⁹⁾.

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⁽⁷⁷⁻⁸¹⁾. 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 seis minutos⁽⁷⁷⁾.

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^(77,78).

En estudio aún el papel de la PCR en sangre para la mutación BRAF V600E, presente en casi el 50% de casos, y de otras mutaciones de la vía de protein-kinasa (MAPK).

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es variable, puede resolverse espontáneamente, permanecer estable o evolucionar a fibrosis pulmonar⁽⁸⁰⁾. El tratamiento consiste en el abandono del tabaco con resolución en un 50% de los casos⁽⁷⁷⁾. 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 ensayos clínicos actuales citosina, citarabina y cladribine.

En estadios finales puede precisar trasplante pulmonar sin descartar que recidive la HCL⁽⁷⁷⁾.

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⁽⁸²⁾.

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⁽⁸²⁾.

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 bronquiólos 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⁽⁸³⁾.

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 TC 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 TC, 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. Son factores de buen pronóstico la aparición tardía, postmenopausa, presentación inicial con neumotórax y escasa afectación funcional.

Tratamiento

Las terapias utilizadas para el tratamiento de la LAM hasta hace unos años (medroxiprogesterona, tamoxifeno, danazol y la ooforectomía) no demuestran utilidad y el tratamiento recomendado actualmente consiste en medidas básicas para lograr frenar la progresión, como el consejo para evitar el embarazo y los viajes en avión, evitar estrógenos, soporte con β 2-agonistas, el tratamiento de los neumotórax, con talcaje desde el primer episodio, tratamiento de quilotórax y 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) evita el deterioro de la función pulmonar en pacientes con LAM recomendándose su uso (1 o 2 mg/día) en pacientes con $FEV_1 < 70$, hipoxemia, enfermedad con progresión rápida o quilotórax. En intolerancia o no respuesta puede usarse everolimus.

Otras líneas de investigación como el tratamiento de sirolimus o everolimus, junto a hidroxycloquina o simvastatina no han reportado beneficios adicionales⁽⁸³⁾.

MICROLITIASIS ALVEOLAR (MA)

Definición, patogenia y epidemiología

La microlitiasis alveolar (MA) es una enfermedad rara caracterizada por la acumulación de calcosferitos

en los espacios alveolares junto a calcificaciones extrapulmonares en gónadas, intestino delgado, hígado, páncreas y riñones. Aunque se puede presentar de forma esporádica se produce por una mutación de herencia autosómica recesiva del gen de sodio-fosfato SCL34A que codifica el cotransportador IIb expresado en las células alveolares tipo II⁽⁸⁴⁾. Suele aparecer en individuos de mediana edad, sin predominancia de sexo y con mayor afectación en continente asiático y europeo, siendo Turquía el país con mayor número de casos reportados, seguidos de Italia, China y Japón y la India⁽⁸⁵⁾.

Clinica y diagnóstico

En esta enfermedad es característica la disociación clínico-radiológica. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos con hallazgos radiológicos muy llamativos. El síntoma más frecuente es la disnea, seguida de tos seca, dolor torácico, hemoptisis y astenia. A la exploración física los crepitantes en bases pulmonares a la auscultación pulmonar son característicos y en casos más graves cianosis y dedos "en palillo de tambor". En la radiografía de tórax se aprecian múltiples micronódulos calcificados de distribución bilateral y difusa en forma de "tormenta de arena" con mayor afectación de campos pulmonares inferiores. Es común el borramiento del borde mediastínico y diafragmático y una línea radiolúcida entre las costillas y el parénquima por quistes subpleurales objetivados en TC de tórax, signo llamado "la pleura negra". La TC multicorte presenta múltiples nódulos difusos, bien definidos y bilaterales de densidad calcio con áreas de consolidación, engrosamiento de septos interlobulares con densidad en vidrio deslustrado y atenuación en patrón en empedrado o *crazy paving*, quistes subpleurales y bullas apicales. La función pulmonar en este tipo de pacientes suele ser normal o presentar un patrón restrictivo leve^(84,86).

Los hallazgos por imagen mediante radiología simple y TC de tórax junto con las pruebas funcionales respiratorias, manifestaciones clínicas e historia familiar suelen ser suficiente para el diagnóstico. En caso de duda la presencia de microlitos en esputo, lavado broncoalveolar (BAL) o biopsia pulmonar confirman el diagnóstico⁽⁸⁶⁾. No obstante, el diagnóstico diferencial debe realizarse con patologías infecciosas como la tuberculosis miliar o neumonía por varicela,

proteínosis alveolar, silicosis y enfermedad neoplásica metastásica⁽⁸⁴⁾.

Pronóstico y tratamiento

La evolución de la enfermedad es variable, desde una repercusión leve durante años hasta una progresión hacia fibrosis pulmonar con insuficiencia respiratoria y *cor pulmonale*.

La restricción de fosfatos en la dieta y el uso de corticoides, difosfonatos, quelantes de calcio y BAL terapéutico son descritos en la literatura como posibles tratamientos, aunque el beneficio de los mismos resulta incierto. El trasplante pulmonar en casos avanzados podría ser una alternativa válida, aunque debido a su rareza no existen suficientes casos para comparar la supervivencia con respecto al trasplante pulmonar por otras enfermedades^(84,86).

BIBLIOGRAFÍA

1. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest*. 2011; 139(1): 174-82.
2. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl*. 2001; 18(32): S56-68.
3. Morera Prat J. Sarcoidosis y otras granulomatosis. Madrid: Grupo Aula Médica; 2005. p. 1165-79.
4. Baughman RP, Field S, Costabel U, Crystal RG, Culver DA, Drent M, et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(8): 1244-52.
5. Dumas O, Abramovitz L, Wiley AS, Cozier YC, Camargo CA Jr. Epidemiology of sarcoidosis in a prospective cohort study of US women. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(1): 67-71.
6. 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(1): 64-70.
7. González SF, González RL. Epidemiology, presentation forms, radiological stage and diagnostic methods of sarcoidosis in the area of Leon (2001-2008). *Rev Clin Esp*. 2011; 211(6): 291-7.
8. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(10): 1885-9.
9. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Experim Med*. 2005; 201(5): 755-67.
10. Chillón Martín MJ, de Miguel Díez J, de la Torre Fernández J. Sarcoidosis pulmonar. En: Neumomadrid, ed. Monogra-

- fia XII: Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Madrid: Ergon; 2008. p. 117-34.
11. Beijer E, Veltkamp M, Meek B, Moller DR. Etiology and immunopathogenesis of sarcoidosis: novel insights. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38(04): 404-16.
 12. Costabel U, Guzman J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005; 32: 259-64.
 13. Goyal A, Gupta D, Agarwal R, Bal A, Nijhawan R, Aggarwal AN. Value of different bronchoscopic sampling techniques in diagnosis of sarcoidosis: A prospective study of 151 patients. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2014; 21(3): 220-6.
 14. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015; 49(1): 54-62.
 15. Plit M, Pearson R, Havryk A, Da Costa J, Chang C, Glanville AR. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis. *Intern Med J.* 2012; 42(4): 434-8.
 16. Mostard RL, van Kroonenburgh MJ, Drent M. The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19(5): 538-44.
 17. Baughman RP, Lower EE. Treatment of sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015; 49(1): 79-92.
 18. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD001114.
 19. Gerke AK. Treatment of sarcoidosis: A multidisciplinary approach. *Front Immunol.* 2020; 11: 545413.
 20. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O, Group FPSS. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest.* 1999; 116(2): 424-31.
 21. Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, Moller DR, Balissoon RC, Winget DB, et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002; 19(3): 198-204.
 22. Cinetto F, Compagno N, Scarpa R, Malipiero G, Agostini C. Rituximab in refractory sarcoidosis: A single centre experience. *Clin Mol Allergy.* 2015; 13: 1.
 23. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SL, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *New Eng J Med.* 2019; 381(18): 1718-27.
 24. Gupta R, Baughman RP, Judson MA, Reeves R, Lower E, Wells AU. Pirfenidone for Fibrotic Sarcoidosis: Physiology of Study Patients. *Am Thor Soc.* 2020; 201: A1554.
 25. 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.
 26. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis. Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 314-24.
 27. Glazer CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2015; 21: 171-7.
 28. Glazer C, Martyny JW, Rose CS. Hot tub associated granulomatous lung disease from mycobacterial aerosols. *Clin Pulm Med.* 2008; 15: 138-44.
 29. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2012; 142: 208-17.
 30. Fernandez Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the united states: A claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(4): 460.
 31. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 314-24.
 32. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, Segura-Valdez L, Carrillo G, Estrada A, et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1698-704.
 33. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202: e36-69.
 34. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al.; HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 952-8.
 35. Reich JM. Chirping rales in bird-fanciers lung. *Chest.* 1993; 104: 326-7.
 36. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 1997; 111: 534-6.
 37. Rival G, Manzoni P, Lacasse Y, Polio JC, Westeel V, Dubiez A, et al. High-resolution CT predictors of hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016; 33(2): 117-23.
 38. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official american thoracic society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(9): 1004-14.
 39. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero L, Morell F, Rodríguez Becerra E, Sueiro A, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39: 580-600.
 40. Adams TN, Newton CA, Batra K, Abu-Hijleh M, Barbera T, Torrealba J, et al. Utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Lung.* 2018; 196(5): 617-22.
 41. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, Sánchez M, Jiménez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 261-7.
 42. Kemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008; 14: 440-54.

43. Herbst JB, Myers JL. Hypersensitivity pneumonia: role of surgical lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136: 889-95.
44. 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.
45. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(6): 680-9.
46. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(6): 690-9.
47. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: A propensity score-matched cohort analysis. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1): 243.
48. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Jones KD, et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* 2017; 151(3): 619-25.
49. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017; 3(3): 00016-2017.
50. Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med.* 2020; 172: 106146.
51. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 453-60.
52. Shibata S, Furusawa H, Inase N. Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: A real-life experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2018; 35(2): 139-42.
53. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2015; 147(6): 1558-65.
54. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med.* 2016; 37(3): 431-40.
55. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(7): 554-65.
56. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(7): 752-62.
57. Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chest Med.* 2004; 25(3): 593-613, viii.
58. Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176: 1287-94.
59. Ronsmans S, Nemery B. The presence of autoimmune antibodies in pulmonary alveolar proteinosis does not necessarily imply idiopathic disease. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(9): e48.
60. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011; 105(12): 1908-16.
61. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 215-35.
62. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Treatment options in year 2013. *Respirology* 2013; 18: 82-91.
63. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(12): 1345-54.
64. Soyee B, Borie R, Menard C, Cadranell J, Chavez L, Cottin V, et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res.* 2018; 19: 74.
65. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med.* 2016; 37(3): 535-56.
66. Suzuki Y, Suda T. Eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature, causes, diagnosis, and management. *Allergol Int.* 2019; 68(4): 413-9.
67. Crowe M, Robinson D, Sagar M, Chen L, Ghamande S. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 397-403.
68. Kaya H, Gumus S, Ucar E, Aydogan M, Musabak U, Tozkoparan E, et al. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest.* 2012; 142: 513-6.
69. To M, Kono Y, Yamawaki S, Soeda S, Katsube O, Kishi H, et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia successfully treated with mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6: 1746-8.e1.
70. Yazawa S, Toyoshima M, Koda K, Suda T. Benralizumab as initial treatment for chronic eosinophilic pneumonia. *Allergol Int.* 2021; 70(1): 140-2.
71. De Giacomi F, Vassallo R, Yí ES, Ryu JH. Acute eosinophilic pneumonia. Causes, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(6): 728-36.
72. Fernández Pérez ER, Frankel SK. Eosinophilic lung diseases. *Clin Pulm Med.* 2013; 20: 280-91.
73. 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.
74. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 607-12.e9.

75. Mora Cuesta VM, Agüero Balbín R, Ciorba C, Martínez Meñaca A, Espinoza Pérez JA. Síndromes eosinofílicos pulmonares. *Medicine*. 2014; 11: 3936-48.
76. Kunst H, MacK D, Kom OM, Banerjee AK, Chiodini P, Grant A. Parasitic infections of the lung: A guide for the respiratory physician. *Thorax*. 2011; 66: 528-36.
77. Elia D, Torre O, Cassandro R, Caminati A, Harari S. Pulmonary langerhans cell histiocytosis: A comprehensive analysis of 40 patients and literatura review. *Eur J Int Med*. 2015; 27: 351-6.
78. Tazi A. Adult pulmonary langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27: 1272-85.
79. Peckham-Gregory EC, Chakraborty R, Scheurer ME, Belmont JW, Abhayankar H, Sengal AG, et al. A genome-wide association study of LCH identifies a variant in SMAD6 associated with susceptibility. *Blood*. 2017; 130: 2229-32.
80. Vasallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002; 346: 484-90.
81. Sundar KM, Goselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Chest*. 2003; 123: 1673-83.
82. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol*. 2015; 7: 249-57.
83. Gupta N, McComrmack FX. Sporadic lymphangioleiomyomatosis: Treatment and prognosis. UpToDate 2021. <http://www.uptodate.com/contents/sporadic-lymphangioleiomyomatosis-treatment-and-prognosis>.
84. Shaw BM, Shaw SD, McCormack FX. Pulmonary Alveolar Microlithiasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(2): 280-7.
85. Castellana G, Castellana G, Gentile M, Castellana R, Resta O. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. *Eur Respir Rev*. 2015; 24(138): 607-20.
86. Enemark A, Jönsson ÅLM, Kronborg-White S, Bendstrup E. Pulmonary Alveolar Microlithiasis-A Review. *Yale J Biol Med*. 2021; 94(4): 637-44.