

PROTEINOSIS ALVEOLAR. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR. LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS. OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Victoria Villena Garrido

RESUMEN

Entre las enfermedades intersticiales pulmonares poco frecuentes, se incluyen la proteinosis alveolar, la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, la linfangioleiomiomatosis, y otras enfermedades menos frecuentes, como la amiloidosis, la neurofibromatosis, la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick.

La proteinosis alveolar se produce como consecuencia de la ocupación de los espacios alveolares por un exudado lipoproteínico. El diagnóstico se sospecha por las manifestaciones clínico-radiológicas, y se puede confirmar por el lavado broncoalveolar, la biopsia transbronquial o la biopsia pulmonar quirúrgica. El principal tratamiento es el lavado broncoalveolar terapéutico, si bien existen otros tratamientos en experimentación.

La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar es la consecuencia de la infiltración pulmonar por células de Langerhans y otras células inflamatorias. Con la sospecha clínica, y un patrón sugerente en la tomografía axial computarizada –nódulos de pequeño tamaño y quistes de paredes finas de distribución principalmente en lóbulos superiores– se puede establecer el diagnóstico, apoyados en los hallazgos del lavado broncoalveolar o la biopsia pulmonar. El principal tratamiento es el abandono del hábito tabáquico.

La linfangioleiomiomatosis se caracteriza por una proliferación de músculo liso, que puede obstruir las vías aéreas, los linfáticos y los vasos sanguíneos. Con unas manifestaciones radiológicas que demuestran la existencia de quistes de paredes finas en el parénquima pulmonar, el diagnóstico se establece con la demostración histológica de células que reaccionan con el anticuerpo HMB45. Teniendo en cuenta la relación de la enfermedad con los estrógenos, los tratamientos se han dirigido a antagonizar la acción de esta hormona.

En este capítulo se exponen algunas enfermedades pulmonares intersticiales de etiología desconocida y de baja prevalencia, como la proteinosis pulmonar, la histiocitosis de células de Langerhans, la linfangioleiomatosis, la amiloidosis o la neurofibromatosis.

PROTEINOSIS ALVEOLAR

La proteinosis alveolar representa un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten la ocupación de los espacios alveolares por un exudado lipoproteínico. Se han descrito tres entidades que se producen por este mecanismo⁽¹⁾, y que se describen a continuación. La primera de ellas es una enfermedad congénita, que incluye el 2 % de los casos, y que se manifiesta en el período neonatal por hipoxemia, y es el resultado de defectos genéticos en el gen de la proteína del surfactante-B, o en la molécula del factor estimulante de

TABLA 1. Condiciones asociadas a proteinosis alveolar

1. Exposiciones ambientales: aluminio, cemento, sílice, titanio
2. Enfermedades y neoplasias hematológicas:
 5. Anemia de Fanconi
 6. Enfermedad de Hodgkin
 7. Leucemia de células peludas
 8. Leucemia linfoide aguda
 9. Leucemia mieloide aguda
 10. Leucemia mieloide crónica
 11. Linfoma no Hodgkin
 12. Mieloma múltiple
 13. Policitemia vera
 14. Síndrome mielodisplásico
 15. Trombocitosis esencial
3. Otras neoplasias
 16. Melanoma
4. Enfermedades inmunológicas y miscelánea
 17. Amiloidosis
 18. Déficit de IgA
 19. Dermatomiositis
 20. Gammapatía monoclonal
 21. Trasplante pulmonar

colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). La segunda incluye el 5-10 % de los casos y es secundaria a otras enfermedades, que se muestran en la tabla 1. Sus manifestaciones clínicas, radiológicas y patológicas son muy similares a las de la forma idiopática. Por último, en el 90 % de las ocasiones, la enfermedad se produce en un sujeto previamente sano.

Epidemiología

Es una entidad distribuida universalmente, pero afecta con mayor frecuencia a caucásicos y orientales. Es más frecuente en varones (2,4:1), y en adultos jóvenes.

Etiopatogenia

Aunque se ha descrito la enfermedad asociada a múltiples agentes (Tabla 1), la mayoría de las veces se trata de una enfermedad de

etiología desconocida. La acumulación del material lipoproteínico podría ser la consecuencia de una mayor producción de surfactante por los neumocitos tipo II, o del menor aclaramiento del mismo por los macrófagos alveolares^(2,3). La patogenia no está aclarada, pero en ella se han implicado alteraciones de GM-CSF, y una disfunción de los macrófagos alveolares, que facilitaría una susceptibilidad para infecciones con determinados gérmenes oportunistas.

Anatomía patológica

La proteinosis alveolar se caracteriza por la existencia de un material lipoproteínico eosinofílico PAS positivo y diastasa resistente que ocupa los alveolos y bronquiolos terminales de forma difusa, mientras que la arquitectura pulmonar está preservada⁽⁴⁾. Son fre-

cuentos los macrófagos alveolares espumosos y las células fantasmas (con membrana celular todavía visible, pero en las que el núcleo se ha disuelto). A microscopía electrónica se observan cuerpos lamelares en los neumocitos tipo II.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes son la disnea progresiva y la tos. En el 50% de los pacientes la enfermedad se hace patente a raíz de un episodio de infección respiratoria. Menos frecuentemente puede haber expectoración purulenta, febrícula o molestias torácicas. La auscultación pulmonar puede ser normal o presentar crepitantes. El 25-30% de los pacientes tienen acropaquias. Los pacientes tienen una mayor susceptibilidad para infecciones producidas por *Nocardia asteroides*, tuberculosis, infecciones fúngicas o *P. jiroveci*.

Función pulmonar

Desde el punto de vista funcional, se observa un patrón restrictivo, con disminución de los volúmenes y la difusión. Además, la hipoxemia es severa en los casos con afectación extensa, con aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno.

Manifestaciones radiológicas

El patrón radiológico se corresponde con consolidación de los espacios aéreos bilateral y parcheado, sin otros datos específicos. En el 50% es perihiliar, siendo típico el aspecto en "alas de mariposa", similar al edema agudo pulmonar, pero también puede ser periférica, y en el 20% de los pacientes es asimétrica. En la figura 1 se puede observar la radiografía de tórax de una paciente con proteinosis alveolar.

En la tomografía axial computarizada (TACAR) se observa una consolidación alveolar parcheada, en ocasiones con distribución perihiliar. Las manifestaciones pueden incluir la consolidación de los espacios aéreos, opacidades en vidrio deslustrado, o un patrón reticular, con engrosamiento de los septos inter-



FIGURA 1. Radiografía posteroanterior de tórax de una paciente con proteinosis alveolar. Se puede observar un patrón intersticial de predominio reticular, con distribución hiliófuga y afectación pulmonar bilateral extensa.

lobulares, lo que puede producir un típico patrón en mosaico^(4,5).

Diagnóstico

Con la sospecha clínico-radiológica, el diagnóstico se puede confirmar con los resultados de las pruebas de broncoscopia. En el lavado broncoalveolar, con la tinción de PAS típicamente se puede encontrar un exudado amorfo, granular y lipoproteínico. La sensibilidad de la biopsia transbronquial oscila entre el 37 y el 83%^(6,7), y en casos dudosos se puede realizar biopsia quirúrgica.

Además, se ha descrito la existencia en suero de un anticuerpo contra el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (anti-GM-CSF), presente en todos los pacientes con proteinosis alveolar y en el 5% de los controles, por lo que si el cuadro clínico-radiológico es muy sugestivo, esta prueba puede ser diagnóstica.

Tratamiento

Durante años, el principal tratamiento de esta enfermedad ha sido el lavado broncoalveolar terapéutico, que se realiza con varios litros de suero salino^(8,9). Otra opción terapéutica para aquellos pacientes con enfermedad

crónica, todavía en experimentación, es la utilización de GM-CSF o de métodos para disminuir los anticuerpos contra el GM-CSF, como la plasmaféresis o la inmunosupresión⁽¹⁰⁾. Aunque con estos métodos se han encontrado respuestas algo más del 50 % de pacientes, se necesitarían estudios aleatorizados para excluir que en realidad la aparente respuesta no sea la consecuencia de la evolución natural de la enfermedad.

Pronóstico

Previamente a los tratamientos disponibles en la actualidad, la proteinosis alveolar cursaba con una mortalidad del 30 %. Sin embargo, actualmente son muy pocos los pacientes que fallecen por esta enfermedad. En el 8 % de los casos se produce la remisión espontánea y, además, lo habitual es que la necesidad del tratamiento se distancie con el tiempo. Sin embargo, ocasionalmente es necesario realizar un trasplante pulmonar, habiéndose descrito la recidiva de la enfermedad⁽¹¹⁾.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR (HCLP)

El término histiocitosis hace referencia a varias enfermedades proliferativas de los histiocitos. Entre ellas se incluyen desde proliferaciones malignas por un lado, a proliferaciones reactivas en los ganglios linfáticos. En este espectro se incluyen las histiocitosis de células de Langerhans, en la que se produce disfunción orgánica por infiltración de los histiocitos.

Epidemiología

La HCLP se presenta habitualmente en caucásicos entre 30 y 50 años y, aunque en las primeras series había un predominio de varones, en los últimos años ha aumentado el número de mujeres, en probable relación con las modificaciones en los hábitos de tabaquismo. La HCLP se produce casi exclusivamente en sujetos fumadores y, si bien es más frecuente en fumadores importantes, también afecta a fumadores leves⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Etiopatogenia

En su patogenia juegan un papel primordial las células de Langerhans, que derivan de las células mononucleares CD34 + , y son células del sistema inmunitario que actúan presentando el antígeno e induciendo la proliferación de los linfocitos. En el pulmón normal las células de Langerhans se encuentran casi exclusivamente en el epitelio traqueobronquial y actúan como defensa de primera línea contra los antígenos intraluminales. Se conoce que el humo del tabaco origina un aumento de células de Langerhans pulmonares. Además, en estos pacientes se han encontrado aumentados en el tejido pulmonar mediadores como el factor de necrosis tumoral-alfa, el GM-CSF o el factor transformante-beta (TGF-beta)⁽¹⁵⁾.

Anatomía patológica

En los estadios más precoces hay nódulos bronquiocéntricos, de hasta 2 cm, que pueden estar cavitados. Estos nódulos están formados por células de Langerhans, eosinófilos, linfocitos, fibroblastos y macrófagos alveolares pigmentados. La identificación de las células de Langerhans se puede realizar por el hallazgo de los gránulos de Birbeck (estructuras pentalaminares intracelulares), con microscopía electrónica, o por la tinción del antígeno CD1a en la superficie celular, o de la proteína S100 con inmunohistoquímica. Además existen lesiones quísticas, por destrucción celular y del tejido conectivo perivascular. En el 70-80 % de los casos hay engrosamiento de la media vascular o inflamación mural vascular.

En estadios más avanzados existe hiperinsuflación, con un pulmón enfisematoso y fibrótico, de predominio en los lóbulos superiores, y patrón en panal⁽¹⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

Entre el 15 y el 30 % de los pacientes están asintomáticos, y la enfermedad se descubre al realizar una radiografía de tórax por otros motivos. En dos tercios de los pacientes, la enfermedad se descubre por la aparición de sinto-



FIGURA 2. Tomografía axial computarizada en ventana parénquima. Se observa un patrón micronodular, con escasos quistes, correspondiente a un paciente con histiocitosis de células de Langerhans poco evolucionada.



FIGURA 3. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. Se observan quistes pulmonares bilaterales. Los senos costofrénicos laterales están respetados.

mas. Principalmente en estos pacientes puede haber disnea y tos no productiva. Menos frecuentemente hay dolor torácico, síntomas constitucionales o hemoptisis, que obliga a descartar la infección fúngica o la asociación de un carcinoma broncogénico⁽¹⁴⁾. Cuando la enfermedad progresa, pueden aparecer acropaquias o datos de *cor pulmonale*. La exploración física es habitualmente normal.

El neumotórax es la forma de presentación en el 10-15% de los pacientes, pero se puede producir hasta en el 25% durante la evolución, y puede ser bilateral o recurrente^(12,17).

Función pulmonar

La repercusión funcional depende de la extensión de la enfermedad. La función pulmonar puede ser normal hasta en el 10-15% de los pacientes, y no es infrecuente además que pacientes con afectación radiológica extensa presenten una alteración funcional leve o moderada⁽¹²⁾. La capacidad de difusión del CO es la alteración más frecuente, y se observa en el 70-90% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes se produce un patrón obstructivo, con disminución de la capacidad vital, leve disminución de la capacidad pulmonar total, y aumento del volumen residual. Con la pro-

gresión de la enfermedad se suma al cuadro la existencia de insuficiencia respiratoria.

Manifestaciones radiológicas

La radiografía de tórax es patológica en la mayoría de los casos. En los estadios iniciales se puede apreciar un patrón intersticial micronodular o reticulonodular, de predominio en los lóbulos superiores, y también puede haber quistes. La afectación pulmonar suele respetar los senos costofrénicos, mientras que su afectación se asocia a un peor pronóstico. Cuando la enfermedad progresa, disminuyen los nódulos y predominan los quistes. Los volúmenes pulmonares son normales o están aumentados.

En el TACAR se pueden observar nódulos cavitados que miden entre pocos milímetros y 2 cm, junto con quistes de paredes finas y forma irregular, de predominio en los lóbulos superiores (Fig. 2). Con la progresión aumenta el número de quistes y finalmente se observa un patrón en panal de abeja (Fig. 3).

Diagnóstico

La sospecha clínica se establece en base a la sintomatología y las manifestaciones radio-

lógicas, principalmente en el TACAR. La identificación de células de Langerhans es necesaria para establecer el diagnóstico, pero su presencia no es suficiente, ya que también se encuentran en otras enfermedades. Esta identificación se puede realizar en la biopsia transbronquial, que presenta una sensibilidad entre el 10 y el 40%, por la naturaleza parcheada de la enfermedad, o en el lavado broncoalveolar. No está claro el porcentaje de estas células que se necesita para establecer el diagnóstico, y las recomendaciones oscilan entre más del 3 y del 5%; sin embargo, la sensibilidad con el valor superior es baja. En los pacientes con sospecha clínica pero con resultados negativos en las muestras de broncoscopia se puede considerar la realización de una biopsia pulmonar abierta.

Tratamiento

Debido a la escasa incidencia de la enfermedad, no existen ensayos clínicos aleatorizados sobre su tratamiento, y las recomendaciones se basan en opiniones de expertos. La primera medida a realizar es el abandono del hábito tabáquico. Algunos pacientes mejoran tras este abandono, lo que no sería de extrañar, teniendo en cuenta la patogenia de la enfermedad. Además, esta medida tendría también importancia en la disminución de la incidencia de carcinoma broncogénico, que parece estar aumentada en estos pacientes.

En los pacientes que persistan con síntomas o en los que la enfermedad progrese a pesar de abandonar el tabaquismo, se ha propuesto el tratamiento con corticoides, a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día, con dosis descendentes durante 6 meses a 1 año. Se han descrito mejorías en algunos pacientes con este tratamiento, pero no existe ningún estudio aleatorizado, por lo que no es posible asegurar que la mejoría sea la consecuencia del tratamiento. En algunos pacientes sin respuesta a dicho tratamiento, y principalmente en los que tienen afectación extrapulmonar, se ha propuesto la utilización de citostáticos.

En los pacientes con enfermedad grave y progresiva, se debe valorar la posibilidad de

realizar trasplante pulmonar, para lo que es imprescindible la abstinencia tabáquica. Se ha descrito algún caso de recidiva de la enfermedad a pesar de dicha abstinencia^(18,19).

Pronóstico

Por la escasa prevalencia de la enfermedad, no existen estudios prospectivos que analicen la historia natural o los factores pronósticos. El escaso conocimiento de que se dispone sobre la evolución de la HCLP proviene de la descripción de casos clínicos. La mediana de supervivencia es de unos 12 años en algunas series⁽²⁰⁾. Con la suspensión del tabaquismo un número importante de pacientes presenta mejoría o estabilización de la enfermedad. Sin embargo, en algunos continúa el deterioro progresivo. Se ha asociado con un peor pronóstico la existencia de edad avanzada, afectación multiorgánica, afectación extensa de quistes o patrón en panal de abeja en el TACAR, afectación radiológica de los senos costofrénicos, o mayor gravedad en la afectación funcional. Hasta en un 5% se puede asociar en la evolución una neoplasia hematológica⁽²⁰⁾.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad multisistémica, que se caracteriza por la existencia de una proliferación del músculo liso, que puede obstruir las vías aéreas, los linfáticos y los vasos. La enfermedad se puede asociar con angiomiolipomas renales y masas linfáticas axiales denominadas linfangioleiomiomas.

Epidemiología

La enfermedad afecta principalmente a mujeres, y clásicamente se describe más frecuentemente en edad fértil, y principalmente en la tercera y cuarta décadas de la vida. Sin embargo, en los últimos años se han encontrado con mayor frecuencia casos con un rango de edad más amplio (entre los 18 y los 76 años), no siendo infrecuente el diagnóstico en pacientes con más de 40 años^(21,22). Excepcionalmente se ha descrito en varones. Existe una

forma esporádica, y otra asociada a la esclerosis tuberosa, en la que más del 40% de las mujeres con esta enfermedad también tienen LAM. Se ha descrito principalmente en América del Norte, Europa y Japón, pero puede que sea una consecuencia de la frecuencia con la que se establece el diagnóstico por la mayor disponibilidad de medios en dichas zonas geográficas, más que secundariamente a diferencias en la prevalencia de la enfermedad.

Etiopatogenia

En los casos esporádicos se ha descrito la mutación del gen del complejo de la esclerosis tuberosa 2 (TSC2). Este gen codifica la tubarina, cuyas mutaciones producen una pérdida de la actividad antiproliferativa de esta proteína, favoreciendo la proliferación del músculo liso. En los pacientes con esclerosis tuberosa existe mutación de los genes TSC1 o TSC2. El TSC1 codifica la producción de hamartina. Parece que la TSC1 y TSC2 trabajan conjuntamente, con una señal única, y no se han observado diferencias fenotípicas entre ambas mutaciones⁽²³⁾.

Anatomía patológica

La afectación del parénquima pulmonar consiste en la aparición de múltiples quistes de paredes finas de 0,5 a 2 cm de diámetro, en cuyas paredes predominan los neumocitos tipo II, lo que les diferencia del enfisema, en el que predominan los neumocitos tipo I. Además, hay focos de células musculares lisas anormales. Estos focos, compuestos por células musculares pequeñas en el centro, y grandes células epitelioides de disposición periférica, pueden afectar a la pleura adyacente, las pequeñas vías aéreas y los vasos⁽²⁴⁾. Los dos tipos celulares referidos reaccionan con antígenos musculares específicos, y las células epitelioides reaccionan con el anticuerpo monoclonal HMB45.

La afectación extrapulmonar puede consistir en:

- Masas de músculo liso dependientes de las estructuras linfáticas axiales. Las células mus-

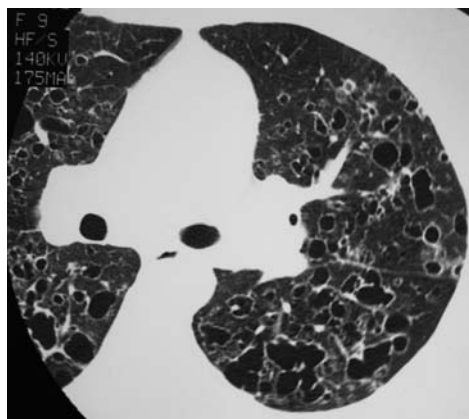


FIGURA 4. Tomografía axial computarizada de un paciente con histiocitosis de células de Langerhans pulmonar evolucionada. Se observan múltiples quistes pulmonares bilaterales y escasos nódulos.

culares invaden la cápsula de los ganglios linfáticos y el tejido graso circundante, y se puede producir obstrucción linfática.

- Angiomiolipomas renales o de otros órganos abdominales. Son tumores que contienen células musculares lisas, así como vasos escasamente formados.

Manifestaciones clínicas

Las formas más frecuentes de presentación de la enfermedad son la disnea o el dolor torácico, consecuencia en el primer caso de la destrucción parenquimatosa, y en el segundo de un neumotórax. Con el desarrollo de mejores métodos de imagen ha aumentado el porcentaje de pacientes que se encuentran asintomáticos cuando se realiza el diagnóstico⁽²²⁾.

Durante la evolución, la principal manifestación respiratoria es la disnea de esfuerzo progresiva, consecuencia de la progresiva destrucción pulmonar por los quistes, y de la obstrucción al flujo aéreo. Dos tercios de los pacientes presentan neumotórax en algún momento de su evolución y, menos frecuentemente, derrame pleural quiloso. En ocasiones puede haber hemoptisis o quiloptisis, por obstrucción de los capilares y linfáticos pulmonares. Los síntomas secundarios a la afec-



FIGURA 5. Radiografía posteroanterior de tórax de una paciente diagnosticada de linfangioleiomatosis. Se observan aumento de tamaño de los campos pulmonares de forma bilateral, así como imágenes lineales correspondientes a las paredes de los quistes pulmonares, y un aumento de densidad en la base derecha, secundario a patología linfática.

tación abdominal son menos frecuentes, aunque a veces hay distensión abdominal por las masas, o por ascitis quilosa.

La exploración física suele ser normal, o en ocasiones puede haber escasos crepitantes. No suele haber acropaquias.

Función pulmonar

La función pulmonar es normal en etapas tempranas, y posteriormente suele presentar un patrón obstructivo o mixto, con aumento de volúmenes pulmonares⁽²¹⁾. Se observa disminución de la difusión de CO en casi todas las pacientes, incluso de forma desproporcionada con la afectación de los flujos y volúmenes pulmonares, lo que sugiere alteraciones de la ventilación/perfusión. La tolerancia al ejercicio está disminuida, y se observa desaturación con ejercicio incluso con FEV₁ y DLco normales, lo que sugiere alteraciones en la vascularización pulmonar.

Manifestaciones radiológicas

La radiografía de tórax de estas pacientes en los estadios precoces puede ser normal.

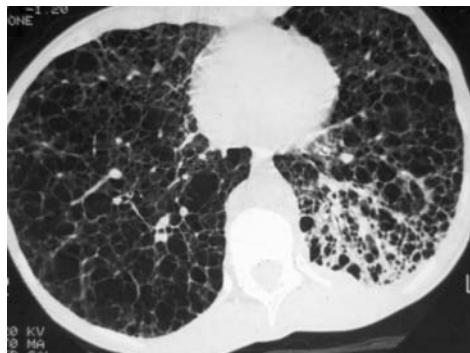


FIGURA 6. Tomografía axial computarizada de tórax en ventana de parénquima pulmonar, de una paciente con linfangioleiomatosis. Se observan múltiples quistes de paredes finas que ocupan la práctica totalidad del parénquima de forma bilateral. En la base izquierda se observa un aumento de densidad, correspondiente a una proliferación linfática local.

Con la evolución, presenta volúmenes pulmonares normales o aumentados, con quistes pulmonares (Fig. 5). En el TACAR se pueden observar quistes de paredes finas, de 2 mm a 4 cm (Fig. 6), que se diferencian del enfisema por la ausencia de paredes en este último⁽²⁵⁾. Algunos autores recomiendan realizar también una resonancia magnética nuclear cerebral, ya que parece estar aumentada la incidencia de lesiones hamartomatosas y astrocitomas de bajo grado. La afectación pleural es frecuente. Puede haber neumotórax o derrame pleural, unilateral o bilateral, además de las secuelas de la realización de drenajes torácicos o de pleurodesis⁽²⁶⁾.

Otras manifestaciones radiológicas de esta enfermedad son la dilatación del conducto torácico, linfadenopatías y linfangioleiomiomas, ascitis quilosa y angiomiolipomas renales.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante el análisis histológico, con reactividad de las células con el anticuerpo HMB45. Aunque se ha descrito que la citología del líquido pleural o de la ascitis puede sugerir el diagnóstico, con el hallazgo de células musculares lisas anorma-

les, y asimismo reactivas al HMB45, no hay series que determinen la rentabilidad diagnóstica de este análisis⁽²⁷⁾.

Las características del TACAR, en un contexto clínico adecuado, son muy sugerentes del diagnóstico, o incluso pueden ser suficientes si hay manifestaciones extrapulmonares, como los angiomiolipomas renales⁽²⁸⁾.

Tratamiento

Dada la relación entre la LAM y los estrógenos, la mayoría de los tratamientos se han basado en contrarrestar la acción estrogénica. Así, se ha descrito la posible utilidad de hormonas androgénicas, como la medroxi-progesterona, o agonistas de la hormona luteinizante (LH-RH), con resultados controvertidos en distintos estudios, y sobre los que no existe un ensayo aleatorizado. Respecto a la progesterona, existen dos estudios retrospectivos, uno de los cuales encontró una reducción no significativa en la velocidad de descenso del FEV₁ y una reducción significativa del descenso de la capacidad de difusión pulmonar en los pacientes tratados con progesterona en comparación con los no tratados⁽²⁹⁾. El otro, de diseño también retrospectivo, no encuentra diferencias en la evolución de la función pulmonar en ambos grupos de pacientes⁽³⁰⁾. Otros procedimientos terapéuticos, como la utilización de danazol, tamoxifén, o la ooforectomía, no han demostrado mejorías en la enfermedad. Cuando la enfermedad progresa, se debe realizar tratamiento de la insuficiencia respiratoria con oxigenoterapia.

El neumotórax habitualmente precisa la instauración de tubos de drenaje torácico, y con frecuencia la realización de pleurodesis. El quilotórax también suele requerir el drenaje torácico mediante toracocentesis, o con tubo de drenaje y realización de pleurodesis.

En fases avanzadas debe considerarse la posibilidad de realizar un trasplante pulmonar, si bien se ha descrito algún caso esporádico de recurrencia de la enfermedad o de quilotórax persistente⁽³¹⁾.

Pronóstico

La LAM es habitualmente una enfermedad progresiva. La supervivencia a 10 años en estos pacientes oscila entre el 40 y el 70% en diferentes series. Sin embargo, es posible que el mal pronóstico que se desprende de la descripción de las series iniciales pueda haber cambiado al mejorar los métodos diagnósticos e incluirse en las series de pacientes con una enfermedad menos evolucionada, ya que, en un estudio realizado en el Reino Unido, se encontró una supervivencia a los 10 años del 91%⁽³²⁾. Se ha descrito una puntuación histológica asociada con el pronóstico⁽³³⁾. Se han asociado con un peor pronóstico una DLCO más baja⁽³⁴⁾, o la mayor desaturación con el ejercicio, así como un patrón de proliferación de células de la LAM en contraposición con el predominio de quistes pulmonares.

OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Aunque son muchas las enfermedades pulmonares poco frecuentes que pueden producir afectación intersticial pulmonar, en este capítulo incluiremos sólo la amiloidosis, la neurofibromatosis, la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick.

Amiloidosis

La amiloidosis es una enfermedad producida como resultado del depósito extracelular de proteínas plasmáticas solubles en forma fibrilar. Existen varias formas de afectación del tracto respiratorio por la amiloidosis, de las que en este texto sólo se hará mención a la amiloidosis difusa pulmonar⁽³⁵⁻³⁷⁾.

La amiloidosis difusa pulmonar se produce en pacientes con amiloidosis primaria o mieloma múltiple. Frecuentemente se asocia con afectación cardíaca y vascular pulmonar. Los síntomas principales son disnea progresiva y tos. Radiológicamente se observan infiltrados retículo-nodulares bilaterales, en ocasiones con adenopatías hiliares y mediastínicas. En el TACAR en alguna ocasión se han des-

crito calcificaciones en el patrón intersticial, o presencia de quistes.

El diagnóstico se establece con la observación de amiloide-sustancia amorfa, eosinofílica, de color verde con la tinción de rojo congo, en las paredes alveolares y en los vasos en la biopsia pulmonar. El tratamiento principal es el de amiloidosis sistémica. Si presenta insuficiencia respiratoria, se debe añadir oxigenoterapia. El pronóstico es desfavorable.

Neurofibromatosis

Es una enfermedad que se produce como consecuencia de la proliferación de células de la cresta neural, que pueden afectar a cualquier órgano. Se transmite con herencia autosómica dominante, pero el 50 % de los casos suponen mutaciones nuevas. La afectación pulmonar se produce sólo en el tipo I, que se caracteriza además por la presencia de manchas café con leche en la piel, neurofibromas cutáneos, y del sistema nervioso central. En el 20 % de estos pacientes se puede producir una enfermedad intersticial pulmonar. Se suele manifestar con disnea de esfuerzo progresiva, que comienza en sujetos de edad media. La radiografía de tórax presenta infiltrados reticulonodulares de predominio en los lóbulos inferiores, que pueden acompañarse de cambios bullosos de predominio en lóbulos superiores⁽³⁸⁾. Funcionalmente se puede observar un patrón mixto restrictivo y obstructivo.

Histológicamente al principio existe una alveolitis con un infiltrado inflamatorio, y posteriormente se desarrolla fibrosis de los septos alveolares. Se ha descrito una mayor incidencia de carcinoma broncogénico, favorecido por las áreas cicatriciales.

Enfermedad de Gaucher

En una enfermedad de herencia autosómica recesiva, que se produce secundariamente a deficiencias en la actividad de la glucocerebrosidasa. Como consecuencia, se acumulan macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher) en distintos órganos, principalmente el bazo, el hígado, la médula ósea,



FIGURA 7. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con enfermedad de Nieman-Pick. Se observa un patrón reticular de predominio en las bases pulmonares.

los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central.

Se han descrito tres cuadros clínicos. El tipo 1, o de adultos, es la más benigna, el tipo 2, de niños, es mortal por la afectación del sistema nervioso central, y el tipo 3 se denomina forma juvenil.

El pulmón se puede afectar en todos los subtipos, en algunas series necrópsicas incluso en un tercio de los pacientes⁽³⁹⁾. Las manifestaciones radiológicas incluyen un patrón intersticial reticulonodular o miliar. La afectación pulmonar es difusa. En el TACAR se puede observar un engrosamiento interlobulillar intersticial difuso, y nódulos interlobulares^(4,40).

Funcionalmente, las alteraciones más frecuentes son la disminución de la capacidad de difusión del CO y del volumen residual pulmonar.

Histológicamente, es típica la presencia de células de Gaucher, que infiltran las paredes alveolares y rellenan los espacios aéreos. Estas células son PAS positivas, y se pueden observar también en el lavado broncoalveolar.

Enfermedad de Niemann-Pick

Es una enfermedad que se caracteriza por el acúmulo intracelular de esfingomielina en las células del sistema reticuloendotelial (histiocitos azul marino) y del sistema nervioso



FIGURA 8. Tomografía axial computarizada de alta resolución de un paciente con enfermedad de Niemann-Pick. Se observa un patrón en panal subpleural, así como en vidrio deslustrado de forma difusa en el parénquima pulmonar.

central, como consecuencia del déficit de esfingomielinasa. Se han descrito 6 tipos, que se denominan con las primeras letras del abecedario. En el tipo B, poco frecuente y sin afectación del sistema nervioso central, los pacientes pueden llegar a la edad adulta. En este tipo se ha descrito la afectación pulmonar intersticial.

En el pulmón, las células con esfingomielina se acumulan en los septos alveolares, las paredes bronquiales y la pleura. Las manifestaciones radiológicas consisten en un infiltrado intersticial lineal difuso, e infiltrados nodulares de predominio en las bases, así como patrón en panal. En el TACAR puede observarse un patrón en vidrio deslustrado en las regiones pulmonares superiores, y engrosamiento de los septos interlobulares en las zonas basales (Fig. 7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, et al. Pulmonary proteinosis. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 593-613.
2. Laucirica R, Ostrowski ML. Cytology of non-neoplastic occupational and environmental diseases of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 1700-8.
3. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and

current concepts on pathogenesis. *Thorax.* 2000; 55: 67-77.

4. Chung MJ, Lee KS, Franquet T, et al. Metabolic lung disease: imaging and histopathologic findings. *Eur J Radiol.* 2005; 54: 233-45.
5. Pipavath S, Godwin JD. Imaging of interstitial lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 455-65.
6. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest.* 1998; 114: 1357-62.
7. Rubenstein I, Mullen BM, Hoffstein V. Morphologic diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar lipoproteinosis-revisited. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 813-6.
8. Udawadia ZF. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Engl J Med.* 2007; 317: 19.
9. Chesnutt MS, Nuckton TJ, Golden J, et al. Rapid alveolar epithelial fluid clearance following lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2001; 120: 271-4.
10. Venkateshiah SB, Thomassen MJ, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. Clinical manifestations and optimal treatment strategies. *Treat Respir Med.* 2004; 3: 217-27.
11. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest.* 1997; 111: 1457-8.
12. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 2006; 27: 1272-85.
13. Cosgrove GP, Frankel SK, Brown KK. Challenges in pulmonary fibrosis. *Cystic lung disease.* *Thorax.* 2007; 62: 820-9.
14. Sundar KM, Goselin MV, Chung HL, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest.* 2003; 123: 1673-83.
15. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *New Engl J Med.* 2000; 342: 1969-78.
16. Kambouchner M, Basset F, Marchal J, et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1483-90.
17. Méndez JL, Nadrous HF, Vasallo R, et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest.* 2004; 125: 1028-32.
18. Gabbay E, Dark JH, Ashcroft T, et al. Recurrence of Langerhans' cell granulomatosis following lung transplantation. *Thorax.* 1998; 53: 326-7.

19. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, et al. Relapsing pulmonary langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 288-91.
20. Vasallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *New Engl J Med.* 2002; 346: 484-90.
21. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioliomyomatosis registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 105-11.
22. Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioliomyomatosis. *Thorax.* 2005; 60: 875-9.
23. Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, et al. Molecular pathogenesis of lymphangioliomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Moll Biol.* 2007; 36: 298-408.
24. Johnson SJ. Lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J.* 2006; 27: 1056-65.
25. Niku S, Stark P, Levin DL, et al. Lymphangioliomyomatosis. Clinical, radiologic and pathologic manifestations. *J Thorac Imaging.* 2005; 20: 98-102.
26. Ávila NA, Dwyer AJ, Rabel A. CT of pleural abnormalities in lymphangioliomyomatosis: a comparison of pleural findings after different types of pleurodesis. *AJR.* 2006; 183: 1007-12.
27. Yamauchi M, Nakahara H, Uyama K, et al. Cytologic finding of chyloascites in lymphangioliomyomatosis. A case report. *Acta Cytol.* 2000; 44: 1081-4.
28. Report of workshop on lymphangioliomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 679-83.
29. Johnson JR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 628-33.
30. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patients with lymphangioliomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest.* 2004; 126: 1867-74.
31. Fremont RD, Milstone AP, Light RW, et al. Chylothoraces after lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: review of the literature and utilization of a pleurovenous shunt. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 953-5.
32. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, et al. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioliomyomatosis. *Thorax.* 2004; 59: 800-3.
33. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioliomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 479-84.
34. Lazor R, Valeyre D, Lacroix J, et al. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Respir Med.* 2004; 98: 536-41.
35. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax.* 1999; 54: 444-51.
36. Aylwin ACB, Gishen P, Copley SJ. Imaging appearance of thoracic amyloidosis. *J Thorac Imaging.* 2005; 20: 41-6.
37. Lachmann HJ, Hawkins PN. Amyloidosis and the lung. *Chronic Respir Dis.* 2006; 3: 203-14.
38. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, et al. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J.* 2007; 29: 210-4.
39. Lee RE, Yousem SA. Frequency and type of lung involvement in patients with Gaucher disease. *Lab Invest.* 1988; 58: 54A.
40. Marten K, Hansell DM. Imaging of macrophage-related lung diseases. *Eur Radiol.* 2005; 15: 727-41.