

# Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Sarcoidosis, eosinofilia, histiocitosis X, microlitiasis alveolar, linfangioleiomiomatosis

A. Segado Soriano, L. Sánchez Osuna, J.C. Bioque Rivera, M. Hidalgo Ramírez

## SARCOIDOSIS

### Definición

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes en uno o más órganos. Compromete fundamentalmente al pulmón y ganglios linfáticos del tórax, con menor frecuencia a ojos y piel y en ocasiones a otros órganos<sup>(1)</sup>. Conceptualmente, además de su etiología desconocida, se incluyen cinco datos relevantes, que permiten sugerir una definición operativa: es un proceso multisistémico, con predominio de la afectación pulmonar, de carácter granulomatoso, en ausencia de vasculitis y mediado inmunológicamente. Su curso es variable, desde asintomático con resolución espontánea hasta la progresión de la enfermedad con fallo orgánico e incluso muerte<sup>(2)</sup>.

### Epidemiología

La enfermedad muestra una predilección permanente por los adultos menores de 40 años, alcanzando un pico entre los 20-29 años. En Japón y Escandinavia se observa un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 50 años. Existe una heterogeneidad significativa en la prevalencia, presentación y gravedad de la enfermedad entre los

diferentes grupos raciales y étnicos, así la sarcoidosis resulta más grave en los afroamericanos, mientras que en los caucásicos es más probable una presentación asintomática. La mortalidad global de la sarcoidosis es del 1-5%. 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<sup>(3,4)</sup>. El hallazgo más destacable fue la relación con una sección en el brazo corto del cromosoma 6. En otro nivel, los polimorfismos del TNF-alfa pueden condicionar la forma clínica o gravedad<sup>(3)</sup>. En Europa y en Estados Unidos se han descrito cifras de prevalencia entre 10 y 40 casos por 100.000 habitantes. En España se estima que la incidencia es de 1,36/100.000 habitantes<sup>(5)</sup>, siendo la segunda causa de enfermedad intersticial por detrás de la fibrosis pulmonar idiopática<sup>(3)</sup>. La sarcoidosis que cursa con eritema nudoso es claramente más frecuente en mujeres con una relación 3:1 pero en el conjunto de casos la frecuencia entre ambos sexos es parecida. En Europa se afec-

ta más a la raza blanca y en Estados Unidos la mayoría son de raza negra. Es más frecuente en no fumadores.

### **Etiología**

La etiología de la sarcoidosis permanece desconocida. 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). La lista de posibles agentes ambientales aumenta continuamente; se han implicado agentes infecciosos como virus, micobacterias, micoplasma, *Yersinia enterocolitica*; agentes inorgánicos, como aluminio, circonio, talco, berilio, y orgánicos (polen de pino). Sólo el berilio y sus sales han demostrado producir granulomas similares a los encontrados en la sarcoidosis.

### **Patogenia**

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 epiteloides de origen histiocitario, salpicado por algunas células multinucleadas gigantes de tipo Langerhans, 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<sup>(2)</sup>.

### **Características clínicas y radiológicas**

La forma de presentación es muy variable, puede ser asintomática, aguda o crónica<sup>(6)</sup>. Los pacientes pueden estar asintomáticos (30-60%), presentando sólo 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 I.

Las complicaciones de la sarcoidosis intratorácica son: afectación vascular pulmonar, angitis 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 vena, con buen pronóstico), estenosis bronquial, afectación pleural y micetomas. Hay casos de sarcoidosis en hepatitis C al tratarla con interferón y hay

Tabla I. 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 función hepática (colestasis) e hipertensión portal
Bazo	Raro	Esplenomegalia (< 5%) sin síntomas
Corazón	5-10	Aritmias, alteraciones de la conducción, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca
Ojos	20-35	Uveítis anterior (aguda), uveítis posterior (crónica), coriorretinitis, neuritis óptica, glaucoma, conjuntivitis
Piel	25	Eritema nudoso (agudo), alopecia, lupus pernio (crónico)
Síndrome nervioso	< 10	Parálisis facial (síndrome de Heerfordt), meningitis aséptica, masa cerebral, polineuropatía, diabetes insípida, mononeuritis múltiple
Riñón y metabolismo	2-10	Hipercalcemia, hipercalciuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis
Glándulas salivales	6	Parotiditis (síndrome de Heerfordt)
Osteoarticular	< 5	Artralgias, lesiones quísticas, óseas, poliartritis, miopatía

Tabla II. Estadios de la sarcoidosis pulmonar

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

pacientes VIH que al ser tratados presentan sarcoidosis *de novo*<sup>(2)</sup>.

La hipertensión pulmonar arterial (HAP) puede ocurrir en el 1-5% de los pacientes con sarcoidosis; y en su tratamiento el papel de los vasodilatadores no está del todo establecido aunque se ha conseguido repuesta en algunos casos<sup>(7)</sup>. La afectación pleural clínicamente significativa aparece en el 2-4% de los pacientes con neumotórax como consecuencia de rotura de bullas o necrosis de granulomas subpleurales.

Los dos hallazgos más característicos de la radiografía de tórax son las adenopatías hiliares simétricas acompañadas de infiltrado intersticial nodular, éstos sirven para la estadificación de la enfermedad (Tabla II). 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 trastorno por inhalación.

Se debe valorar la extensión y gravedad de la afectación de órganos, si la enfermedad es estable o progresiva. En presencia de un cuadro clínico compatible, el primer paso es elegir la zona para practicar la biopsia. La biopsia transbronquial es la más útil para la demostración de los granulomas por su alta sensibilidad (80-90%). El LBA muestra linfocitosis con aumento del cociente linfocitos T CD4+/CD8+ > 3,5 es muy característico de sarcoidosis con una especificidad del 94%.

La gammagrafía pulmonar con Ga67 no tiene interés para la evaluación de la enfermedad. La PET detecta aumento de la actividad metabólica en paciente con sarcoidosis pulmonar y puede jugar un papel en la identificación de actividad extrapulmonar (p. ej., cardíaca). Se acepta un diagnóstico de alta probabilidad en las siguientes situaciones: a) síndrome de Löfgren y b) cuadro clinicorradiológico compatible con un cociente CD4/CD8  $\geq 3,5$  en el LBA<sup>(4)</sup>.

La respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada está disminuida durante los periodos de actividad. Una enzima convertora de angiotensina ligeramente elevada nunca es diagnóstica, se encuentra elevada en el 30-80% de pacientes y puede ser un marcador de la carga total de granulomas. A todos los pacientes se recomienda realizar hemograma, bioquímica con calcio, enzimas hepáticas, creatinina, BUN, análisis de orina, ECG, examen oftalmológico, tuberculina.

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

### Pronóstico

Es muy variable, con una tendencia de la enfermedad a regresar o aumentar, tanto espontáneamente como en respuesta al tratamiento. En el síndrome de Löfgren la remisión espontánea se observa en el 85% de los casos. En la sarcoidosis pulmonar el pronóstico depende del estadio radiográfico: estadio I, remisión en el 85% de los casos en los dos años siguientes al diagnóstico; en el estadio II, en el 40-70%; en el estadio III, en el 10-20%; estadio IV, en el 0%. Los factores de mal pronóstico incluyen: lupus pernio, uveítis crónica, edad de inicio > 40 años, hipercalcemia crónica, nefrocalcinosis, raza negra, sarcoidosis pulmonar progresiva, afectación de la mucosa nasal, lesiones óseas quísticas, neurosarcoidosis, afectación miocárdica e insuficiencia respiratoria crónica<sup>(4)</sup>.

Se aconseja seguir la evolución hasta tres años después de la remisión o de la finalización del tra-

Tabla III. Tratamiento: fármacos alternativos a los glucocorticoides

Fármaco	Dosis	Indicaciones
<b>Antipalúdicos</b>		
• Cloroquina	250-750 mg/día (2 meses) y luego 250 mg/día (< 4 meses)	Sarcoidosis cutánea grave Neurosarcoidosis
• Hidroxicloroquina	200-400 mg/día (< 9 meses)	Sarcoidosis pulmonar
<b>Inmunodepresores</b>		
• Metotrexato	10-25 mg/semana	Reducción de la dosis de glucocorticoides
• Azatioprina	50-150 mg/día (máx. 3 mg/kg)	Sarcoidosis crónica refractarias a glucocorticoides
• Ciclofosfamida	50-150 mg/día (máx. 3 mg/kg)	

tamiento, ya que en el 10% de los casos se observa recidiva.

### Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en la administración de glucocorticoides. No existe consenso respecto al inicio, duración, dosis e indicaciones. No obstante, como resultado de estudios controlados se deducen pautas más o menos uniformes.

Los esteroides orales mejoran la radiografía del tórax, síntomas y espirometría durante más de 6-24 meses. No hay ningún dato más allá de los 2 años que indique si modifican la progresión de la enfermedad a largo plazo<sup>(8)</sup>. Su indicación está bien definida en la sarcoidosis extrapulmonar grave, principalmente en las afecciones cardíaca, 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 6 meses del diagnóstico si persisten los infiltrados intersticiales o cuando existan signos de progresión de la enfermedad. En el estadio IV deben tratarse todos los pacientes. La dosis inicial es de 30-40 mg/día de prednisona durante un mes, que se disminuye de forma paulatina hasta una dosis de 7,5-10 mg/día en un periodo de 6 meses. Es recomendable que la duración del tratamiento sea de al menos 12 meses. En el estadio IV la dosis inicial es de 1 mg/kg. Las recaídas obligan a modificar o reiniciar la pauta y man-

tener la dosis efectiva. Los glucocorticoides inhalados están indicados en la hiperreactividad bronquial y como terapéutica de mantenimiento en paciente con sarcoidosis leve tratados inicialmente con corticoides orales.

En la sarcoidosis pulmonar crónica y en la extrapulmonar grave se han utilizado otros fármacos como antipalúdicos (de primera línea en sarcoidosis cutánea y nasal grave e hipercalcemia) e inmunosupresores, sobre todo metotrexato y azatioprina, que también se han usado como ahorradores de corticoides<sup>(9)</sup>. Pero existen pocas pruebas en ensayos clínicos controlados de que los fármacos citotóxicos e inmunosupresores sean beneficiosos. Fármacos más recientes, como el infliximab y la talidomida, han demostrado un efecto prometedor<sup>(10)</sup>. En la Tabla III se especifican las dosis recomendadas de estos fármacos.

El trasplante pulmonar es el último recurso para pacientes que acaban desarrollando insuficiencia respiratoria; el parámetro que mejor sugiere un mal pronóstico es la hipertensión pulmonar<sup>(7)</sup>. Se han descrito casos de recurrencias de sarcoidosis en los pulmones trasplantados.

## EOSINOFILIAS PULMONARES (EP)

### Introducción

Las EP agrupan un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común la asociación de infiltrados pulmonares y eosinofilia en sangre periférica o en pulmón. Las principales entidades nosológicas se recogen en la Tabla IV.

Tabla IV. Clasificación de las eosinofalias pulmonares

**Idiopáticas**

- Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler)
- Neumonía eosinófila crónica
- Neumonía eosinófila aguda
- Síndrome hipereosinófilico

**De causa conocida**

- Parásitos (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*)
- Fármacos
- Hongos (aspergilosis broncopulmonar alérgica)
- Asociadas a vasculitis:
  - Síndrome de Churg-Strauss
  - Granulomatosis de Wegener
  - Panarteritis nudosa
- Otras:
  - Asociadas a enfermedades infecciosas (histoplasmosis, coccidiomicosis)
  - Asociadas a neoplasias (enfermedad de Hodgkin)

La clínica varía, desde formas paucisintomáticas en las que predominan síntomas como fiebre, sudoración, disnea, tos seca o pérdida de peso, hasta otras de progresión hacia la insuficiencia respiratoria fatal.

La exploración complementaria evidencia en la mayoría de pacientes cifras por encima de 350/uL de eosinófilos en sangre, un descenso de la transferencia de CO y un patrón ventilatorio restrictivo en la espirometría excepto en la enfermedad de Churg-Strauss y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) en las que es de tipo obstructivo. Tanto la radiografía (Rx) de tórax como la TAC de alta resolución (TACAR) muestran infiltrados alveolares multifocales distribuidos por la periferia del pulmón, recurrentes y de predominio en lóbulos superiores.

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

**Idiopáticas****Eosinofilia pulmonar simple o síndrome de Löffler**

Es una alteración que puede afectar a cualquier edad, de causa oculta en un tercio de los pacientes y relacionada en los 2/3 restantes con exposición a fármacos o parásitos (*Ascaris lumbricoides*). Cursa con escasa o nula clínica, predominando la tos seca, disnea, febrícula y a veces hemoptisis aunque autolimitada entre 1-2 semanas<sup>(11)</sup>. En la imagen radiográfica se observan infiltrados alveolointersticiales que a veces se agrupan parahiliariamente<sup>(12)</sup>. Se produce eosinofilia sanguínea, que suele ser más elevada tras los síntomas respiratorios y también en el esputo.

Tiene buen pronóstico, con resolución del infiltrado y la eosinofilia en pocas semanas, sin que se requiera habitualmente tratamiento con corticoides. Para la parasitosis por *Ascaris* se usa mebendazol (100 mg/2 veces al día/3 días) o piperazina (4 g en dosis única)<sup>(11)</sup>.

**Neumonía eosinófila crónica**

Se trata de una entidad de causa desconocida que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, no fumadoras y con antecedentes de asma en más del 50% de los casos<sup>(11,12)</sup>, atopia en 2/3 de ellos<sup>(13)</sup> y rinitis alérgica y/o poliposis nasal. La clínica es subaguda o crónica con malestar general, fiebre, disnea, sibilancias, tos o pérdida de peso. En la Rx de tórax se dibujan infiltrados pulmonares bilaterales periféricos en campos superiores y medios a modo de "negativo" del edema agudo de pulmón en un 50% de pacientes e incluso derrame pleural bilateral. En la TAC se pueden observar además adenopatías mediastínicas en la mitad de los casos<sup>(12,14)</sup>. Están elevadas las cifras de IgE y hay leucocitosis con eosinofilia en un 90% y en el esputo en un 50% de pacientes<sup>(13,14)</sup>. Las pruebas funcionales respiratorias expresan un patrón ventilatorio restrictivo, hipoxemia, disminución de la difusión y aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno.

Al diagnóstico de sospecha se llega habitualmente a través una clínica sugestiva y las lesiones radiográficas y a la confirmación por la eosinofilia

del 30-50%<sup>(12)</sup> en el BAL y los infiltrados eosinófilos con zonas de bronquiolitis<sup>(14)</sup> en la BTB. La biopsia, que no es obligatoria para el diagnóstico, muestra acúmulo de histiocitos y eosinófilos en parénquima e intersticio, con neumonía organizada y fibrosis<sup>(15)</sup>. El tratamiento esteroideo debe mantenerse durante largo tiempo para evitar la recidiva. La dosis de inicio es de 40-60 mg/día para reducir lentamente hasta su supresión total o para dejar la mínima dosis eficaz que evite la recaída.

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

### Neumonía eosinófila aguda

Es la forma más grave de las EP. De naturaleza idiopática, afecta a personas sanas sin predominio de sexo y suelen ser jóvenes. Se ha relacionado este síndrome con el inicio del consumo de tabaco y con la exposición al polvo de renovación de interiores o incluso al que se produjo tras el ataque al *World Trade Center* de Nueva York<sup>(15)</sup>. Los afectados de forma aguda debutan con síntomas como fiebre elevada, tos seca, disnea, artromialgias, dolor torácico e hipoxemia que pueden evolucionar a insuficiencia respiratoria que requiera ingreso en UCI. En la auscultación se perciben crepitantes secos "tipo velcro" en más del 80% de los casos<sup>(14)</sup> y sibilancias.

Análíticamente destacan leucocitosis pero leve o nula eosinofilia y un aumento considerable de la IgE. Los eosinófilos están incrementados en un 20-50% en el BAL<sup>(11,12,14)</sup> así como los linfocitos y polimorfonucleares (PMN), datos muy sugestivos de este diagnóstico.

La radiografía muestra infiltrados intersticiales finos, simétricos, no periféricos, con líneas B de Kerley, que se tornan en alveolo-intersticiales difusos y confluentes. El derrame pleural bilateral es frecuente<sup>(13)</sup>. Hay hipoxemia, un patrón ventilatorio restrictivo y descenso de la difusión. Salvo para el diagnóstico diferencial no se precisa la toma de muestra histopatológica, la cual exhibirá infiltración eosinófila y daño alveolar difuso<sup>(14)</sup>.

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

### Síndrome hipereosinofílico idiopático

Es una forma rara de EP, de causa incierta con mal pronóstico sin tratamiento. Se presenta con un claro predominio masculino (7/1), en edades medias de la vida y se caracteriza por una afectación multiorgánica en el contexto de una considerable eosinofilia en sangre periférica (> 1.500 células/ $\mu$ L) durante más de 6 meses una vez descartadas otras causas. Se apunta como posible mecanismo fisiopatológico una alteración en la proliferación clonal de eosinófilos o linfocitos<sup>(13,15,16)</sup>.

La afectación pulmonar, observada hasta en un 40-50% de los casos<sup>(12-14)</sup>, se manifiesta con tos seca, malestar general, 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. Además, en el TACAR se visualiza un patrón en "vidrio deslustrado".

Los eosinófilos aumentan en el BAL hasta un 70% cuando hay afectación pulmonar. Anatómicamente 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 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, alteraciones dérmicas y gastrointestinales.

Sólo la mitad de los pacientes responden al tratamiento. 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 hidroxiquina a dosis de 0,5 mg-1,5 g/día<sup>(12)</sup>. Para los episodios tromboembólicos se usa anticoagulación. Se ha utilizado también busulfán, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, interferón, vincristina, etopósido, anti IL-5, trasplante de médula ósea y, recientemente, imatinib. La supervivencia ha mejorado y suele ser del 70% a los 10 años<sup>(13)</sup>.

### **De causa conocida**

#### **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 y antibióticos<sup>(12)</sup>.

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.

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. Los síntomas debutan de manera insidiosa o como hiperreactividad bronquial, confundida a veces con asma bronquial, a lo que se añaden infiltrados pulmonares recurrentes y eosinofilia sanguínea. Para llegar al diagnóstico se necesita demostrar la presencia

del parásito o sus huevos en esputo, líquido pleural, BAL o biopsia. En cuanto al tratamiento, están contraindicados los corticoides por el riesgo de diseminación de la infección y se usan derivados anti-parasitarios específicos (mebendazol en *Ascaris*).

### **MICROLITIASIS ALVEOLAR (MA)**

#### **Definición, patogenia y epidemiología**

La MA es un raro desorden de oscura etiología, caracterizado por el depósito intraalveolar de unas formaciones esféricas de fosfato cálcico conocidas como calcosferitas o microlitos, sin alteración del calcio o del fósforo en sangre. Puede ser esporádica, pero un 50-70% de los pacientes presentan un componente familiar. Se hereda un defecto enzimático local de forma autosómica recesiva<sup>(17)</sup>, actualmente relacionado con un gen transportador del fosfato sódico en las células alveolares<sup>(18,19)</sup>.

Afecta a adultos jóvenes de ambos sexos y es muy prevalente en Turquía donde se han descrito una gran mayoría de casos.

#### **Manifestaciones clínicas y radiológicas. Diagnóstico**

Hay una clara disociación clínico-radiológica con poca expresión clínica frente a una abundante semiología radiológica. La clínica es de disnea, tos seca, hemoptisis o dolor torácico y en la auscultación se aprecian crepitantes bibasales.

La radiología es casi patognomónica y suele ser suficiente para el diagnóstico. Consiste en microcalcificaciones en forma de "arena", bilaterales y con predominio en campos inferiores. Otro hallazgo muy sugestivo es el signo de la "pleura negra" (ocupación de los bordes cardíaco y diafragmático y aumento de la luminiscencia entre parénquima y arcos costales<sup>(17)</sup>). En la TAC además se añaden hallazgos como opacidades en "vidrio deslustrado" y microquistes. El diagnóstico se confirma en casos dudosos con la presencia de microlitos en esputo, BAL o biopsia pulmonar.

#### **Pronóstico y tratamiento**

El pronóstico es variable desde escasa afectación durante años hasta progresión hacia la insu-

ficiencia respiratoria, el cor pulmonale o la fibrosis. Aparte del tratamiento de sostén, se han usado sin éxito tratamientos como corticosteroides, difosfonatos, quelantes del calcio, BAL terapéutico, etc., y solo el trasplante pulmonar en casos avanzados parece ser una alternativa válida.

## HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)

### **Definición y epidemiología**

La HCL es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida, con diversos perfiles clínicos según edad y el grado de extensión, caracterizada por la proliferación monoclonal y la infiltración de distintos órganos por células de Langerhans (CL: célula diferenciada de la línea monocito-macrófago, que con microscopía electrónica muestra las clásicas estructuras citoplasmáticas pentalaminares denominadas cuerpos X o gránulos de Birbeck). La HCL engloba la forma aguda o enfermedad de Letterer-Siwe, que afecta a lactantes con evolución rápidamente progresiva; la enfermedad de Hand-Schüller-Christian que aparece en la niñez-adolescencia, caracterizada por la tríada de diabetes insípida, exoftalmos y lesiones osteolíticas múltiples en el cráneo; y la histiocitosis X, también denominada granuloma eosinófilo o granulomatosis de CL de localización preferente pulmonar como forma tardía del adulto<sup>(20)</sup>.

La HCL pulmonar afecta a adultos jóvenes (incidencia máxima entre la 2ª y la 4ª décadas). La asociación con el hábito tabáquico es muy estrecha (más del 95% de los pacientes son o han sido fumadores). La raza caucásica es la más afectada.

### **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 histiocitosis dichas células 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 estar en relación con la afectación granulomatosa ósea o con la presencia de neumotórax espontáneo que aparece en un 25% de los pacientes y puede ser recurrente<sup>(20-22)</sup>. Entre las manifestaciones extrapulmonares se observan: lesiones óseas osteolíticas en cráneo, costillas o pelvis en el 20%, cutáneas, ganglionares; un hallazgo infrecuente es la diabetes insípida (20%). En la Rx de tórax muestra infiltrados intersticiales con pequeños quistes aéreos de predominio apical, los pulmones presentan un volumen normal o incluso aparecen hiperinsuflados. 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<sup>(20)</sup>.

### **Diagnóstico**

Junto a clínica y radiología, el diagnóstico tisular es indispensable, 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 de Langerhans confirma el diagnóstico, su identificación se facilita por tinción inmunohistoquímica para la proteína S-100 y el antígeno CD1A, así como la demostración por microscopía electrónica de los gránulos de Birbeck<sup>(20)</sup>.

### **Pronóstico y tratamiento**

El pronóstico es variable, puede resolverse espontáneamente, permanecer estable o evolucionar a fibrosis pulmonar. La sintomatología y las alteraciones funcionales y radiográficas pueden mejorar con el abandono del hábito tabáquico<sup>(21)</sup>. El tratamiento consiste en el abandono del tabaco. Los glucocorticoides, en las dosis recomendadas para otras EPID, pueden ser eficaces en estadios iniciales de la enfermedad. EN estadios finales puede precisar trasplante pulmonar.

## **LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS (LM)**

### **Definición y epidemiología**

Se trata de una enfermedad "rara", multisistémica, de etiología no aclarada, casi exclusiva de mujeres en edad fértil y con participación hormonal en su patogenia. Su incidencia oscila entre 1-2 casos por millón de habitantes y su prevalencia es del 1% de EPID en series publicadas, como la RENIA<sup>(23,24)</sup> con un 0,67%. Aparece en la cuarta década de la vida y en algún caso postmenopáutico con tratamiento estrogénico.

### **Etiopatogenia e histología**

Histológicamente existe una proliferación de células musculares lisas alrededor de bronquiolos terminales, arteriolas, vénulas y linfáticos, junto con presencia de lesiones quísticas difusas. La proliferación muscular lisa se tiñe de forma selectiva con el anticuerpo monoclonal HMB-45, lo que facilita su diagnóstico, incluso en muestras de biopsia transbronquial<sup>(25)</sup>. Existe una relación con la mutación del gen del complejo de la esclerosis tuberosa 2 (TSC2).

### **Características clínicas y radiológicas**

La clínica típica es la presencia de disnea, junto a la aparición de neumotórax (2/3 de los pacientes lo presentan a lo largo de su evolución), y la presencia de tos seca persistente. Menos frecuente es la hemoptisis, dolor torácico o quilotórax. En la analítica puede elevarse la ECA. Radiológicamente se caracterizan por opacidades micronodulares pseudomiliares y líneas B de Kerley inicialmente, con aparición posterior de imágenes quísticas de pared

fina, sobre todo basales, de hasta 6 cm de diámetro. La función pulmonar es normal al inicio y posteriormente patrón obstructivo o mixto con aumento de volúmenes pulmonares. Existe una disminución de la tolerancia al ejercicio<sup>(26,27)</sup>.

Existe una frecuente asociación de hasta un 60% de los casos con angioliomas renales, y en el 25% de los casos se asocia la linfangioleiomiomatosis con la esclerosis tuberosa, caracterizada por hamartomatosis multiorgánica<sup>(25-27)</sup>.

### **Diagnóstico y pronóstico**

El diagnóstico definitivo es histológico, siendo posible en las biopsias transbronquiales. Es también aceptado su diagnóstico ante la clínica en una mujer joven con TACAR compatible y, sobre todo, si existe asociación con angioliomas renales.

La evolución y pronóstico son variables, siendo generalmente una lenta progresión hasta la insuficiencia respiratoria, no existiendo remisiones completas ni espontáneas ni con tratamiento, pero sí periodos más prolongados de estabilización<sup>(25,27)</sup>.

### **Tratamiento**

No hay datos definitivos sobre el tratamiento ideal ni estudios aleatorizados. No se recomiendan ni el embarazo ni los viajes en avión. La terapia hormonal no parece tener un papel claro, siendo los mejores resultados los obtenidos con medroxiprogesterona 400-800 mg al mes i.m., durante un año. No se recomienda el tamoxifeno, ni danazol, y la ooforectomía no ha demostrado mejoría. Por ello otros autores propugnan medidas de mantenimiento con  $\beta$ 2-agonistas, tratamiento de los neumotórax o quilotórax y el trasplante pulmonar en fases avanzadas. La supervivencia en la LAM oscila desde el 41-90% a los 10 años del diagnóstico, correlacionándose un peor pronóstico a la DLCO baja, peor tolerancia al ejercicio y predominio de proliferación de células frente al predominio de quistes<sup>(25-27)</sup>.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Costabel U. Sarcoidosis: Clinical update. Eur Respir J 2001 (Supl 32): 56S-68S.
2. Morera Prat J. Sarcoidosis y otras granulomatosis. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, eds. Madrid: Grupo Aula Médica; 2005. p. 1165-79.

3. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R et al. Report on the incidencia of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 64-70.
4. Costable U, Hunninghake GW. Informe de consenso de la ATS, ERS WASOG sobre la sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 14 (4): 735-7.
5. Fernández Fabrellas E. Epidemiología de la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 (2): 92-100.
6. Costabel U, Guzmán J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 259-64.
7. Chillón Martín MJ, de Miguel Díez J, de la Torre Fernández J. Sarcoidosis pulmonar. Monografía Neumomadrid 2008; XII: 117-34.
8. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroides for pulmonary sarcoidosis (Revisión Cochrane traducida). En la biblioteca Cochrane Plus, 2008 nº 2.
9. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Walters EH. Tratamiento con inmunosupresores y citotóxicos para la sarcoidosis pulmonar (Revisión Cochrane traducida). En la biblioteca Cochrane Plus 2008 nº 2.
10. Gibson GJ. Sarcoidosis old and new treatments. *Thorax* 2001; 56: 336-9.
11. García Río F, Alonso Fernández A. Eosinofilia pulmonares. En: Villasante C, ed. *Enfermedades respiratorias*. Vol. II. Madrid: Grupo Aula Médica; 2002. p. 611-21.
12. Falces Sierra A, Maza Ortega C. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo. Vasculitis pulmonares. Eosinofilia pulmonares. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*. Madrid: Ergon; 2005. p. 387-96.
13. Linares Asensio MJ, García-Salmones Martín M, Oliver Golaracena JM. Eosinofilia pulmonares. En: Ancochea Bermúdez J, De Miguel Díez J, ed. *Monografías Neumomadrid*. Volumen XII/2008. *Enfermedades pulmonares intersticiales*. Madrid: Ergon; 2008. p. 135-54.
14. Sueiro Bendito A. Eosinofilia pulmonares. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, ed. *Medicina Respiratoria*. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 999-1010.
15. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic síndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27 (3): 477-92.
16. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005; 60: 841-57.
17. Segado Soriano A, Sánchez Osuna L, Bioque Rivera JC. Enfermedad pulmonar difusa II: sarcoidosis. Alveolitis alérgica extrínseca. Neumonía organizada criptogénica. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*. Madrid: Ergon; 2005. p. 373-85.
18. De Laurentiis G, Vitiello L, Racioppi L. CD8+ T-cell alveolitis in familial pulmonary alveolar microlithiasis. *Eur Respir J* 2007; 30: 165-71.
19. Huqun Izumi S, Miyazawa H et al. Mutations in the SLC34A2 Gene Are Associated with Pulmonary Alveolar Microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 263-8.
20. Tazi A. Adult pulmonary langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272-85.
21. Vasallo R, Ryu JH, Schroeder DR et al. Clinical outcomes of pulmonary langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484-90.
22. Sundar KM, Goselin MV, Chung HL et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Chest* 2003; 123: 1673-83.
23. Grupo de Trabajo del Registro de Neuropatías Intersticiales de Neumosur (RENIA). En: López Campos JL, Rodríguez Becerra E. *Incidencia de las neuropatías intersticiales en el ámbito de Neumosur*. Neumosur 2002; 14 (2): 117-27.
24. Ryu JH, Moss J, Beck GJ et al. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 105-11.
25. Glassberg MK. Lymphangiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2004; 25 (3): 573-82.
26. Niku S, Stark P, Levin DL et al. Lymphangiomyomatosis. Clinical, radiologic and pathologic manifestations. *J Thorac Imaging* 2005; 20: 98-102.
27. Johnson SJ. Lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1056-65.

