

GRANULOMA EOSINOFILO DE PULMON. PRESENTACION DE CINCO CASOS

M. PALAU BENAVENT, F. PERALES MARIN, C. ALBEROLA CARBONELL*
y V. MARCO MARTINEZ

Servicio de Neumología y Servicio de Anatomía Patológica*.
Hospital La Fe. Valencia.

Se presentan cinco casos de histiocitosis X, entidad de causa desconocida y caracterizada por la presencia de una infiltración granulomatosa pulmonar. La clínica es inespecífica, pero junto con la radiología nos pueden hacer sospechar el diagnóstico. Las alteraciones en la exploración funcional respiratoria son similares a las obtenidas en el resto de las enfermedades intersticiales pulmonares. La fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial y más recientemente el lavado broncoalveolar pueden proporcionar el diagnóstico, por lo que en estos casos no será preciso practicar la biopsia pulmonar a cielo abierto. El tratamiento consiste en la administración de esteroides, si bien no ha podido ser demostrada su eficacia. La evolución suele ser favorable.

Arch Bronconeumol 1986; 22:119-123

Introducción

Dentro de la larga lista de las enfermedades pulmonares intersticiales de causa desconocida se encuentra la histiocitosis X, término acuñado por Lichtenstein en 1953 para agrupar a tres enfermedades que poseían características morfológicas similares: la enfermedad de Letterer-Siwe, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y el granuloma eosinófilo¹. Considerado en un principio como una entidad capaz de producir lesiones óseas de forma aislada, fueron Farinacci et al quienes en 1951 describieron los dos primeros casos de granuloma eosinófilo con afectación exclusivamente pulmonar².

Nosotros presentamos cinco casos de granuloma eosinófilo pulmonar diagnosticados en nuestro hospital, de los cuales únicamente dos, tenían una afectación ósea asociada.

Observaciones clínicas

Caso 1: Varón de 16 años que acudió a urgencias de nuestro hospital por dolor en hemitórax derecho de características pleuríticas.

Recibido el 10-7-1985 y aceptado el 18-12-1985.

Eosinophilic granuloma of the lung: five cases

Five cases are presented of histiocytosis X, an entity of unknown cause and characterized by the presence of granulomatous infiltration of the lung. The clinical features are not specific although together with the radiologic findings may suggest the diagnosis. The alterations in respiratory function tests are similar to those for other interstitial diseases of the lung. Fiberoptic bronchoscopy with transbronchial biopsy and the more recent technique of bronchoalveolar lavage may aid in establishing and avoid unnecessary open lavage biopsy. Treatment consists in steroid therapy although its efficacy has not been demonstrated. The course is usually favourable.

El paciente refería un cuadro de astenia, anorexia y pérdida de unos 5 kg de peso de unos cuatro meses de duración. En la exploración física destacaba únicamente, disminución de los ruidos respiratorios en ambos campos pulmonares. Los datos analíticos, un hemograma y el perfil bioquímico de un autoanalyzer SMAC, se encontraban dentro de la normalidad a excepción de una VSG de 45 mm a la primera hora. En la radiología de tórax se objetivó un patrón intersticial reticular, de predominio en campos superiores y un pequeño neumotórax derecho. La serie ósea detectó áreas de destrucción geográfica en acetábulo izquierdo, diáfisis femoral derecha y región parietal derecha (fig. 1). La espirometría evidenció un patrón restrictivo de grado ligero. Respirando aire ambiente la PaO₂ era 79 torr, la PaCO₂ 38 torr y el pH 7,40. La DLCO_{SB} era de un 61 % del valor teórico, una vez corregido el neumotórax. Una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial no proporcionó el diagnóstico. La biopsia pulmonar a cielo abierto demostró la existencia de un granuloma eosinófilo. El paciente recibió tratamiento con prednisona durante seis meses, inicialmente a dosis de 1 mg/kg/día durante dos meses, y disminuyéndola luego progresivamente. A los cinco meses de finalizado el tratamiento había mejorado el estado clínico del enfermo, el patrón intersticial era menos aparente y habían desaparecido las imágenes óseas antes descritas, existiendo únicamente un nuevo foco osteolítico en 5.º arco costal anterior izquierdo. La espirometría se encontraba dentro de la normalidad y la DLCO_{SB} era de un 73 % del valor teórico. En la actualidad, dos años después, existen únicamente lesiones residuales en 5.º arco costal izquierdo y en región supraacetabular izquierda, con esclerosis marginal indicativa de curación. No existen cambios en la radiología de tórax ni en la exploración funcional respiratoria.

Caso 2: Varón de 25 años que fue remitido a nuestro servicio desde otro hospital con el diagnóstico de probable sarcoidosis. En los antecedentes destacaba únicamente ser fumador de 40 cigarrillos/día. Siete meses antes de su ingreso inició un cuadro de intensa

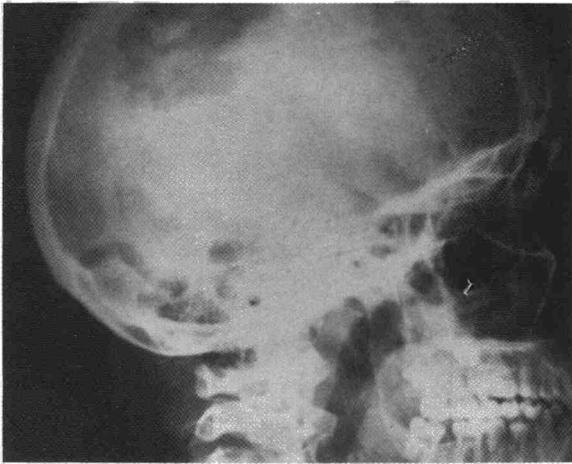
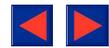


Fig. 1. Radiografía de cráneo: área de destrucción geográfica en región parietal derecha.

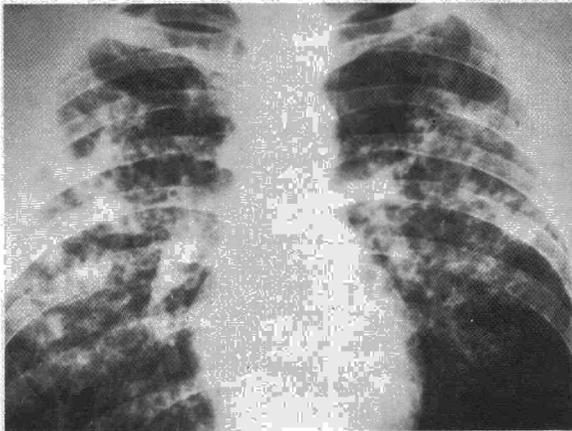


Fig. 2. Radiografía posteroanterior de tórax: patrón parenquimatoso mixto. Imágenes sugestivas de panalización en campos superiores.

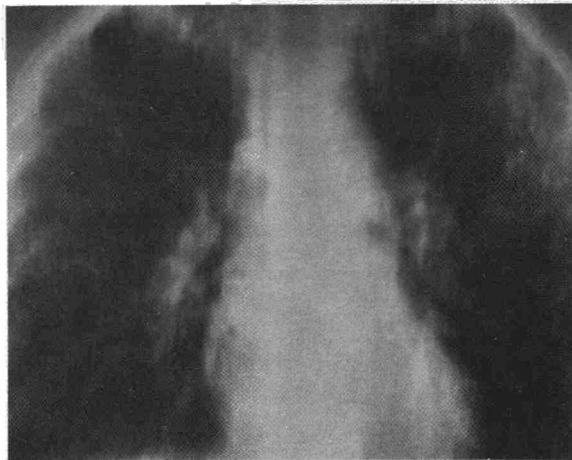


Fig. 3. Tomografía de tórax: se aprecian con mayor claridad las áreas de panalización.

otalgia izquierda con propagación a hemicráneo, hipoacusia y acúfenos pulsátiles. Tres meses antes de su ingreso comenzó con astenia, anorexia, sudoración nocturna, fiebre de 38 °C y pérdida de unos 12 kg de peso. En el informe clínico referían la aparición de un neumotórax que se resolvió espontáneamente. Los datos analíticos, un hemograma y los parámetros del autoanalizador SMAC, se encontraban dentro de la normalidad a excepción de una VSG de 22 mm a la primera hora. La radiología de tórax (fig. 2) mostró un patrón parenquimatoso mixto de predominio intersticial reticulonodular, apreciándose imágenes sugestivas de panalización en campos superiores. La radiología de oído puso de manifiesto una pérdida de la neumatización mastoidea izquierda con gran cavidad antral y destrucción de la cadena oscilar. La espirometría evidenció un patrón obstructivo de grado ligero. La gasometría arterial, la $DLCO_{SB}$ y la compliancia estática estaban dentro de la normalidad. Una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial no proporcionó el diagnóstico. La biopsia pulmonar a cielo abierto demostró tratarse de un granuloma eosinófilo. Se le administraron esteroides siguiendo la misma pauta que en el caso anterior. En la actualidad, 5 años después, ha mejorado clínica pero no radiológicamente y no se ha modificado la exploración funcional respiratoria.

Caso n.º 3: Varón de 27 años que nos fue remitido con el diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar. Camarero de profesión, en los antecedentes destacaba ser fumador de 30 cigarrillos/día, diagnosticado hace 7 años de proceso fímico pulmonar por el que llevó tratamiento y síndrome de Wolff-Parkinson-White tipo B. Un año antes de su ingreso acudió a otro centro por presentar astenia, anorexia y disnea a moderados esfuerzos. En la radiología de tórax se evidenciaba un patrón intersticial. Recibió tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante unos ocho meses sin apreciar mejoría, por lo que fue remitido a nuestro hospital. En la exploración física destacaba únicamente, a la auscultación pulmonar, crepitantes difusos y bilaterales. Los datos analíticos, un hemograma y el perfil bioquímico de un autoanalizador SMAC, se encontraban dentro de la normalidad. La radiología de tórax (fig. 3) puso de manifiesto un patrón intersticial, difuso, bilateral y simétrico con predominio en los 2/3 superiores y con formación de áreas de panalización. La serie ósea fue normal. La espirometría evidenció un patrón obstructivo de grado moderado. Respirando aire ambiente la PaO_2 era de 76 torr, la $PaCO_2$ de 37 torr y el pH 7,38. La $DLCO_{SB}$ era de un 68 % del valor teórico. La compliancia estática se encontraba en los límites bajos de la normalidad (0,190 l/cmH₂O). Una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial no proporcionó el diagnóstico. Se practicó toracotomía y biopsia pulmonar a cielo abierto. El diagnóstico histológico fue el de granuloma eosinófilo. En la actualidad, cuatro años después, se mantiene en la misma situación, no existen cambios en la radiología de tórax ni en la exploración funcional respiratoria.

Caso n.º 4: Varón de 60 años agricultor de profesión, en cuyos antecedentes destacaba ser fumador de 20 cigarrillos día, diagnosticado de diabetes mellitus controlada con antidiabéticos orales e intervenido de adenocarcinoma de próstata 1 año antes. El cuadro actual consistía en astenia, tos no productiva y disnea a moderados esfuerzos de seis meses de evolución. La exploración física fue anódina. En los datos analíticos destacaba únicamente una glucemia de 211 mg/dl. La radiología de tórax mostraba un patrón intersticial micronodular predominante en campos superiores. La gammagrafía hepática y el rastreo óseo fueron normales. La espirometría evidenció un patrón ventilatorio obstructivo de grado ligero. Respirando aire ambiente la PaO_2 era de 78 torr, la $PaCO_2$ de 32 torr y el pH 7,44. La $DLCO_{SB}$ era un 80 % del valor teórico. Una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial no proporcionaron el diagnóstico. Se practicó una biopsia pulmonar por toracotomía, siendo el diagnóstico histológico de granuloma eosinófilo (figs. 4 y 5). El paciente recibió tratamiento con prednisona a dosis de 0,75 mg/kg/día que se suspendieron a los 3 meses por no apreciar mejoría. En la actualidad, 1 año después, se mantiene en una situación similar; no existen cambios en la radiología de tórax.

Cason.º 5: Mujer de 31 años que nos fue remitida con el diagnóstico de neumonía por spray para el cabello. En los antecedentes destacaba únicamente ser fumadora de 1-3 cigarrillos/día. Un año

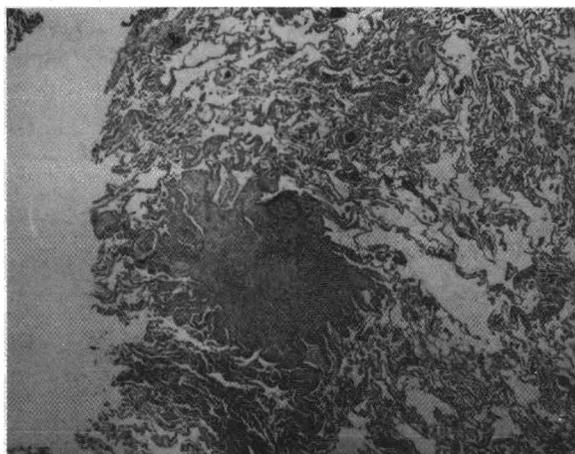


Fig. 4. Histiocitosis X: lesiones nodulares, de bordes estrellados, constituidas por fibrosis y abundantes células inflamatorias (40 × H.E.).

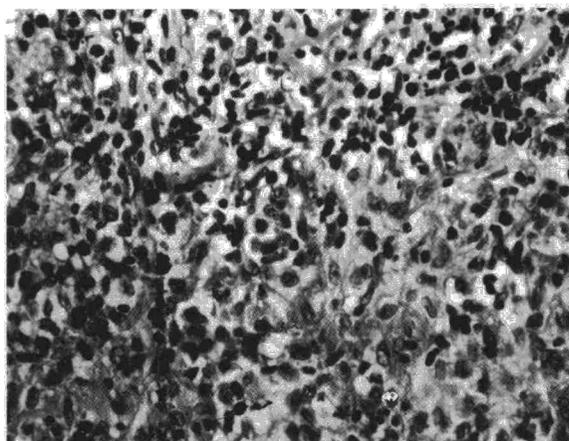


Fig. 5. Histiocitosis X: Células HX, eosinófilos, histiocitos (40 × H.E.).

antes fue ingresada en otro centro por presentar tos con expectoración mucosa, disnea a moderados esfuerzos y quebrantamiento del estado general. Al parecer, la radiología de tórax mostraba un patrón intersticial. La anamnesis puso de manifiesto que utilizaba gran cantidad de laca para el cabello. Con la supresión de la misma, remitió el cuadro antes citado y se normalizó la radiología de tórax. Un mes antes de su ingreso acudió de nuevo a dicho centro por presentar la misma sintomatología que coincidió con el empleo de la laca en forma de pulverizador. En esta ocasión fue remitida a nuestro hospital. La exploración física era normal. Los datos analíticos del hemograma y los obtenidos por el autoanalizador SMAC se encontraban dentro de la normalidad. La radiología de tórax (fig. 6) mostraba un patrón intersticial reticular en ambos hemitórax, con zonas sugestivas de panalización. El rastreo óseo fue normal. La espirometría evidenció un patrón obstructivo de grado ligero. Respirando aire ambiente la PaO₂ era de 95 torr, la PaCO₂ de 33 torr y el pH 7,44. La DLCO_{SB} era de un 62 % del valor teórico. Una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial no proporcionó el diagnóstico. La paciente fue dada de alta pendiente de practicar biopsia pulmonar a cielo abierto. Un mes más tarde, ingresó por neumotórax derecho que fue tratado con aspiración mediante tubo de drenaje. Se practicó biopsia a cielo abierto y decorticación parietal. El diagnóstico histológico fue de granuloma eosinófilo. La paciente no ha recibido ningún tipo de tratamiento. En la actualidad, cuatro meses después, se mantiene en una situación similar.

Resultados

Los hallazgos anatomopatológicos fueron similares en los cinco casos. Macroscópicamente, se observaba la presencia de múltiples nódulos redondeados, por todo el parénquima, de un diámetro que oscilaba entre 1 mm y 1,5 cm. En el examen microscópico (figs. 4 y 5) las lesiones aparecían constituidas por un infiltrado inflamatorio polimorfo, de localización intersticial, rodeado por una proliferación de tejido conjuntivo de intensidad variable. El infiltrado estaba formado principalmente por histiocitos y células de la histiocitosis X, cuyos núcleos formaban las hendiduras características, junto a numerosos eosinófilos, ocasionales linfocitos y células gigantes. Algunos núcleos se hallaban centrados por bronquiolos o por cavitaciones correspondientes a restos de

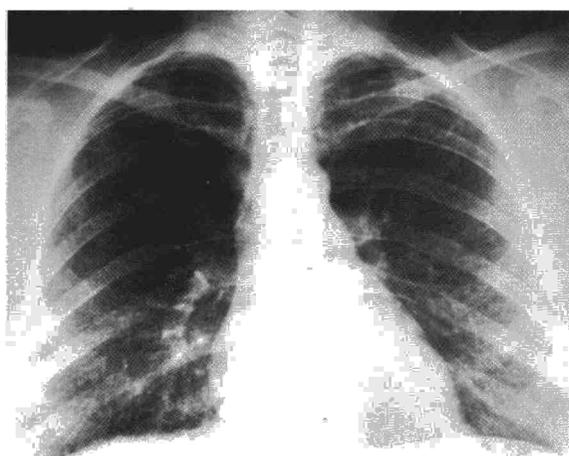


Fig. 6. Radiología posteroanterior de tórax: patrón intersticial con áreas sugestivas de panalización.

vías aéreas. En uno de los casos (caso 3) se observaba la presencia de angéitis no necrotizante, secundaria al proceso inflamatorio. En dos de nuestros casos (caso 3 y 4) había afectación de la pleura visceral, observándose fibrosis intensa con escaso infiltrado inflamatorio y ausencia de las células de la histiocitosis X. El parénquima adyacente a las lesiones anteriormente descritas presentaba numerosos macrófagos intraalveolares cargados de hemosiderina.

Discusión

El granuloma eosinófilo de pulmón, es una entidad sujeta a controversia en prácticamente todas sus facetas. Se caracteriza por la presencia de una infiltración granulomatosa del parénquima pulmonar capaz de producir fibrosis. Los infiltrados están formados por un acúmulo intersticial de células de la histiocitosis X, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células gigantes^{3,4}. El término granuloma eosinófilo



viene utilizándose en la literatura para describir la afectación aislada de hueso o pulmón, sin embargo, diversos autores prefieren el término histiocitosis X pulmonar primaria cuando sólo está afectado el pulmón^{5,6}.

El mecanismo capaz de producir un incremento en el número de macrófagos alveolares así como de las células de la histiocitosis X es desconocido en la actualidad^{6,7}. Mediante estudios ultraestructurales se ha podido demostrar que las células de la histiocitosis X contienen un pigmento similar al de las células de Langerhans de la piel, implicadas en reacciones de hipersensibilidad^{1,7}. Es interesante que en las amplias series revisadas, existe una constatación clara, de la relación entre esta entidad y el hábito tabáquico. Algunos autores apuntan la posibilidad de que la patogenia pueda explicarse por alteraciones del sistema mononuclear fagocítico como respuesta a uno o a varios componentes del humo del tabaco. Además, los fagocitos mononucleares recogidos mediante lavado broncoalveolar segregan fibronectina de forma espontánea; mecanismo que se involucra en la fibrosis pulmonar⁷. De nuestros 5 pacientes, 3 eran fumadores. Existe predominio en el sexo masculino, apareciendo con mayor frecuencia entre los 20 y los 40 años. En nuestra serie cabe destacar el hecho de que uno de los pacientes tenía 60 años así como la presencia de una mujer. La clínica es inespecífica y se caracteriza por la aparición de tos no productiva, disnea de esfuerzo y dolor torácico; más raramente fiebre, pérdida de peso y hemoptisis. El neumotórax espontáneo, hallazgo muy característico, aparece entre el 10 y el 30 % de los casos. La presencia de lesiones osteolíticas así como de diabetes insípida se da en un 5-10 % de los pacientes con enfermedad pulmonar^{8,9}. En nuestra serie, tanto el neumotórax como las lesiones osteolíticas, se apreciaron en dos de los cinco casos.

Las alteraciones en la radiología de tórax dependen del estadio de la enfermedad. La afectación es típicamente difusa, bilateral y simétrica y afecta de modo predominante a las zonas superiores^{8,9}. En nuestra serie, aparecieron imágenes de panalización en 3 de los 5 casos. El patrón radiográfico pulmonar obliga a realizar un diagnóstico diferencial con entidades como la tuberculosis pulmonar, neumoconiosis, sarcoidosis, vasculitis y neumopatías intersticiales idiopáticas⁹.

En la exploración funcional respiratoria, la espirografía suele evidenciar un patrón restrictivo. En un 20 % de los casos podemos encontrar un patrón obstructivo porque los granulomas invaden los bronquiolos pudiendo obliterarlos⁵. La espirometría evidenció un patrón restrictivo en uno de los pacientes, siendo de tipo obstructivo en los cuatro restantes; es difícil valorar si dicha alteración era debida al tabaquismo o a la propia enfermedad. La DLCO_{SB} y la compliancia estática suelen estar disminuidas. Existe una hipoxemia en reposo con tendencia a la hiperventilación, que en ocasiones sólo se hace pa-

tente con el ejercicio^{5,8,9}. La mayoría de nuestros pacientes mostraron ligera hipoxemia en reposo así como una disminución de la DLCO_{SB}. La compliancia estática tuvimos oportunidad de realizarla en dos pacientes, encontrándose dentro de la normalidad en uno de ellos y en límites bajos de la normalidad en el otro.

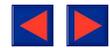
La fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial puede proporcionar el diagnóstico^{3,4}, aunque la rentabilidad es baja; en nuestro caso fue nula. El lavado broncoalveolar, de más reciente introducción, posee utilidad diagnóstica si se obtienen células de la histiocitosis X en número adecuado. Estas células pueden estudiarse mediante ME y detectarse mediante inmunofluorescencia gracias a la propiedad de reaccionar con el anticuerpo monoclonal OKT₆^{4,10}. La gammagrafía con Ga-67, de gran utilidad en la sarcoidosis, es ocasionalmente positiva en esta entidad^{1,11}. Si con las técnicas mencionadas no conseguimos el diagnóstico recurriremos a la toracotomía con biopsia pulmonar a cielo abierto, técnica que fue preciso utilizar en todos nuestros pacientes.

El tratamiento generalmente propuesto, de esta como de otras enfermedades intersticiales, se basa en la administración de esteroides a la dosis de 1 mg/kg/día durante unos dos meses, reduciéndolos posteriormente según la respuesta, hasta completar los 6 meses. Si en este momento no hay mejoría, pueden suspenderse o dar una dosis de mantenimiento de 0,25 mg/kg/día^{5,7}. Responden a la terapia los pacientes con intensa alveolitis, que demostraremos mediante exploración funcional respiratoria, lavado broncoalveolar y gammagrafía con Ga-67. Resulta difícil valorar la respuesta a la terapéutica con esteroides por dos razones: 1. La enfermedad es relativamente rara y no es fácil disponer de series amplias. 2. La histiocitosis X se caracteriza por presentar remisiones espontáneas y una baja mortalidad. Los pacientes deben ser controlados de forma prolongada¹² y tratados ante cualquier evidencia de empeoramiento. También deben ser tratados aquellos pacientes con síntomas o con alteraciones funcionales respiratorias moderadas o severas^{5,7}. Cuatro de nuestros pacientes recibieron tratamiento con corticoides, sin que podamos asegurar si influyeron de manera significativa en el curso de la enfermedad^{5,7,13}.

El pronóstico suele ser favorable. Menos de un 10 % de los pacientes desarrollan enfermedad pulmonar progresiva con desenlace fatal³.

BIBLIOGRAFIA

1. Lichtenstein L. Histiocitosis X: Integration of eosinophilic granuloma of bone, «Letter-Siwe Disease» and «Schüller-Christian Disease» as related manifestations of a single nosologic entity. Arch Pathol 1953; 56:84-102.
2. Farinacci DJ, Jeffrey JC, Lackey RW. Eosinophilic granuloma of the lung. Report of 2 cases. US Armed Forces Med J 1951; 2:1088.



3. Colby TW, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983; 14:847-856.
4. Daniele RP, Elias JA, Epstein PE et al. Bronchoalveolar lavage: Role in the pathogenesis, diagnosis and management of interstitial lung disease. *Ann Intern Med* 1985; 102:93-108.
5. Prophet D. Primary pulmonary histiocytosis X. *Clin Chest Med* 1982; 3:643-653.
6. Groopman JE, Golde DW. The histiocytic disorders: A pathophysiologic analysis. *Ann Intern Med* 1981; 94:95-107.
7. Crystal RG, Bitterman PB, Renard SI et al. Interstitial lung disease of unknown cause. *N Engl J Med* 1984; 310:154-244.
8. Fraser RG, Paré PJA. Enfermedades pulmonares de origen desconocido. En: *Diagnóstico de las enfermedades del tórax*. 2.^a ed. Barcelona. Salvat Ed 1981; 1972-1980
9. Bordow RA, Stool EW, Moser KM. *Manual of clinical problems in pulmonary medicine*. Little Brown and Co 1981; 425-428.
10. Chollet S, Soler P, Dournovo P et al. Diagnosis of pulmonary histiocytosis X by immunodetection of Langerhans cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Pathol* 1984; 115:225-232.
11. Crystal RG, Gadek JD, Ferrans VJ et al. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981; 70:542-568.
12. Zinkman WH. Granuloma eosinófilo multifocal: historia natural, etiología y tratamiento. *Am J Med* 1976; 3:25-30.
13. Ruiz Manzano J, Oriol Sabater J, Fité Reig et al. Granuloma eosinófilo de pulmón. Análisis de cinco casos. *Rev Clin Med* 1981; 161:15-20.