

Ciudad Sanitaria «Francisco Franco».  
Barcelona. Servicio de Neumología

## SILICOSIS HEPATICA Y FIBROSIS PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

J. Ruiz Manzano, J. Morera Prat, P. Ablanado Ablanado, S. Sendra Salillas, F. Morell Brotad y A. Aranda Torres

### Introducción

La afectación extrapulmonar de la silicosis es un hecho infrecuente y, en consecuencia, poco conocido y citado; tanto es así que en textos de consulta médica considerados como básicos<sup>1-5</sup> no se le presta atención al tema, llegándose incluso a no mencionarse en la mayoría de ellos. No obstante, existen en la literatura referencias de silicosis en hígado<sup>6-9</sup>, riñón<sup>10</sup>, bazo<sup>6-9,11</sup>, corazón<sup>12</sup> y ganglios extrapulmonares<sup>13</sup>. Ello hace pensar que el concepto de silicosis como enfermedad exclusivamente pulmonar debe ser ampliado.

Aportamos un caso de silicosis hepática (SiH) cuyo interés radica principalmente en que coexistía con una fibrosis pulmonar intersticial difusa (FPID), aparentemente no relacionada con silicosis, aspecto que hasta la actualidad no sabemos que haya sido descrito.

### Observación clínica

Paciente de 61 años, fumador de escasa consideración, sin hábito enólico ni antecedentes de ingesta crónica de medicamentos. En sus antecedentes laborales destacaba el contacto con ambiente silicógeno durante un periodo de 11 años; trabajaba como peón albañil, desarrollando su actividad en el interior de una nave poco ventilada en la que se manipulaban tierras destinadas a la fabricación de cerámicas. Desde los 53 años, a partir de un proceso catarrobronquial agudo que precisó asistencia hospitalaria, refería disnea de grandes esfuerzos que se hizo lentamente progresiva. Tres meses antes de su ingreso la disnea era de media-

nos esfuerzos. Acudió a nuestro centro por presentar disnea de reposo, mal estado general, anorexia y pérdida de peso de 10 kg. en los últimos 4 meses.

La exploración física a su ingreso mostró a un paciente sin compromiso respiratorio importante; la frecuencia respiratoria era de 30 respiraciones por minuto; la TA, 110/50; temperatura, 38° C; tenía acropaquia; no estaba cianótico ni presentaba signos de insuficiencia cardíaca congestiva. A la auscultación respiratoria existían estertores crepitantes en ambas bases pulmonares. No se palpaban organomegalias.

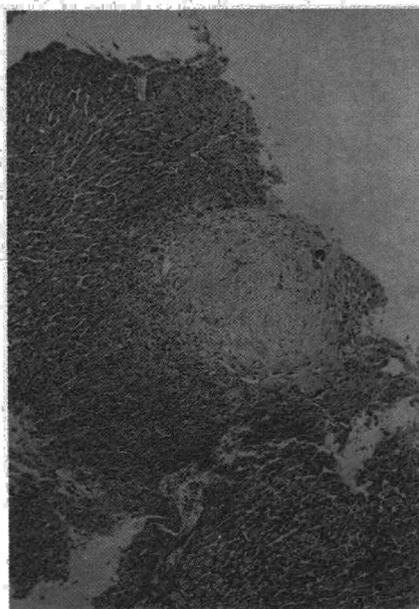
En la analítica practicada destacaron: Recuento leucocitario normal con desviación de la fórmula

hacia la izquierda; GOT, 80 mU/ml.; GPT 12 mU/ml.; fosfatasas alcalinas, 103 mU/ml. LDH, 950 mU/ml., con aumento marcado de la fracción 3 de los isoenzimas. En sucesivas determinaciones los niveles GOT, GPT, Fa y LDH sufrieron oscilaciones, llegándose a obtener cifras de Fa de hasta 426 mU/ml. Las proteínas totales fueron de 7,2 g/l., mostrando el proteinograma una elevación de las alfa<sub>2</sub> y gammaglobulinas. PaO<sub>2</sub> 51 mm. de Hg; PaCO<sub>2</sub>, 34 mm. de Hg; saturación de hemoglobina, 83 %; pH, 7,48. Respirando aire con O<sub>2</sub> al 24 %. La serología reumática, así como las seroaglutinaciones tifoparatóxicas y brucelares fueron negativas. Varios hemocultivos y urocultivos fueron siempre negativos. Las baciloscopias de esputo y aspirado gástrico, así como el cultivo en medio de Lowenstein, fueron también negativas. Los PPD, con 1 UT y 10 UT, no mostraron reacción alguna. Anticuerpos antimúsculo liso positivos, 1/100; otros anticuerpos negativos. La radiografía de tórax evidenció pérdida de volumen de ambos campos pulmonares, patrón intersticial reticular de predominio en campos medios e inferiores, siendo en determinadas zonas grueso y confluyente. El diagnóstico radiológico fue de fibrosis pulmonar. El ECG no mostró signos de crecimiento de cavidades derechas. La broncoscopia y el BAS fueron anodinos.

Durante el ingreso, las sombras pulmonares no sufrieron modificaciones. La disnea se incrementó progresivamente, lo que motivó un tratamiento de prueba con corticoides. Dos semanas más tarde el paciente mejoró su estado general y le desapareció la disnea de reposo, lo cual le permitió la deambulación. Ello hizo posible proseguir con las exploraciones complementarias. La espirometría mostró VC, 38 %; TLC, 58 %; FEV<sub>1</sub>, 21 %; FEV<sub>1</sub> a 50 %. La gammagrafía pulmonar mostró una hipo perfusión difusa de ambos pulmones. Las pleografía informaron de la ausencia congénita del riñón izquierdo.

Se practicó biopsia hepática (fig. 1), en la que se observó la presencia, en casi la totalidad de los espacios porta, de formaciones fibrosas nodulares muy collagenizadas, con escaso componente celular, en las cuales se vieron, mediante el microscopio de polarización, cristales amarillentos birrefringentes de sílice (fig. 2). Los espacios porta estaban agrandados con lámina limitante irregular, observándose fenómenos de peace-meal necrosis. E

Fig. 1. Fragmento de biopsia hepática en el que se observa un granuloma silicótico.



Recibido el día 9 de mayo de 1978.



infiltrado inflamatorio era escaso, estando constituido por algunas células redondas. En conclusión, se informó como fibrosis nodular portal compatible con silicosis hepática.

Se realizó una biopsia pulmonar por toracotomía, cuyo resultado histológico fue de fibrosis pulmonar septal difusa (fig. 3). No se encontraron nódulos silicóticos ni cristales birrefringentes en ningún punto del fragmento biopsiado.

La evolución del paciente, tras la biopsia pulmonar, fue tórpida. En las últimas dos semanas de vida las presiones de oxígeno no subieron de 50 mm. de Hg, a pesar de recibir oxígeno a concentraciones de 50 %.

## Comentario

Lamentablemente no disponemos de la necropsia del paciente, lo cual hubiese contribuido en gran manera a la documentación del caso; en su defecto, se obtuvieron numerosos fragmentos de tejido pulmonar y hepático que consideramos suficientemente demostrativos.

El hallazgo en la biopsia hepática de granulomas colagenizados en los que hay cristales birrefringentes de sílice hace incuestionable el diagnóstico de SiH. La afectación del hígado por la sílice ha sido estudiada por diversos autores, especialmente italianos. En 1965 Ambrosi<sup>14</sup>, en estudio necrópsico, examina histológicamente el hígado de 60 enfermos afectados de silicosis pulmonar pura, concluyendo que el órgano participa frecuentemente en el proceso silicótico a través de una activación conectiva y linfoplasmocitaria que puede dar posteriormente una expresión morfológica equiparable, aunque no idéntica, a la lesión silicótica pulmonar. No describe en su trabajo la presencia de fibrosis ni de cristales birrefringentes.

Duprez y cols.<sup>11</sup> describen el caso de una silicosis con nódulos silicóticos hepáticos similares a los pulmonares.

Cisno y cols.<sup>7</sup>, en 93 autopsias de silicóticos pulmonares encuentran 16 casos con afectación hepatoesplénica. Sus hallazgos respecto al hígado varían desde una modesta presencia de partículas antracosilicóticas en el citoplasma de las células reticulohistiocitarias hasta la formación de nódulos esclerohialinos en los espacios porta, con presencia de cristales de sílice.

Posteriormente, Pieron y cols.<sup>9</sup> presentan un caso de silicosis hepática en el que describen fibrosis portal y periportal, con presencia de pequeños nódulos fibrohialinos con sílice localizada alrededor de los espacios porta.

Ortuño y Sampedro<sup>6</sup> aportan otro caso de silicosis pulmonar con afectación hepatoesplénica florida. Estos autores encuentran innumerables nódulos silicóticos hepáticos que destacan macroscópicamente de forma clara y que,

histológicamente, son similares a los nódulos pulmonares. Microscópicamente, en el hígado describen la presencia de nódulos silicóticos portales, fibrosis hepática difusa con desestructuración de la arquitectura lobulillar, proliferación de los conductillos biliares e infiltrados linfoplasmocitarios. En los nódulos destaca la presencia de un área central hialinizada con sílice incrustado y una periferia celular formada por fibroblastos y coniófagos. La fibrosis hepática referida se acompañaba de la presencia de b fibras conectivas que conectaban unos espacios portales con otros, lo que, unido a la regeneración de los conductillos biliares, hace que el cuadro sea el de una fibrosis hepática evolutiva hacia cirrosis. Faltarían los nódulos de regeneración para poder hablar de cirrosis verdadera.

El papel cirrogénico de la sílice ha sido demostrado experimentalmente por diversos autores mediante la inyección de la misma a distintos animales de experimentación<sup>15</sup>. Aunque estos estudios no han sido trasladados a la especie humana, los hallazgos descritos por Ortuño y Sampedro<sup>6</sup> son equivalentes a los obtenidos de forma experimental.

Habitualmente, las localizaciones subdiafragmáticas de la sílice son asintomáticas; sin embargo, se han descrito casos de ictericia obstructiva por bloqueo de la vía biliar principal, debido a nódulos silicóticos<sup>16</sup>. En nuestro caso únicamente había traducción a nivel analítico.

Clásicamente se acepta que la vía por la que la sílice penetra en el organismo es la inhalatoria. Las partículas de polvo alcanzan los alveolos y son fagocitadas por los macrófagos; algunos de ellos consiguen pasar las paredes alveolares, llegando al intersticio, desde allí pueden penetrar a los vasos linfáticos y sanguíneos y diseminarse por los ganglios regionales y/o por el resto de la economía. Duprez y cols.<sup>9</sup> proponen la vía digestiva como otra forma de penetración de sílice. Se basan para esta hipótesis en la diferente composición espectrofotométrica que tenían los nódulos silicóticos pulmonares y hepáticos en un paciente afecto de silicosis hepatopulmonar. En nuestra opinión, la vía digestiva sería una explicación para justificar la ausencia de lesiones silicóticas pulmonares de nuestro paciente.

Por otra parte, este enfermo se hallaba afecto de unas lesiones pulmonares no producidas por la sílice, ya que: a) No se observaban nódulos silicóticos ni otras alteraciones descritas en la

sílice. b) Tampoco había elementos de silicoproteinosis. c) En ninguno de los campos examinados intencionalmente se encontraron cristales birrefringentes, siendo la fibrosis pulmonar uniforme.

Ruttner y cols.<sup>17</sup> consiguen rescatar como neumoconiosis algunas FPID catalogadas de idiopáticas. Para ello se sirven de técnicas altamente especializadas (microscopio electrónico, difracción electrónica y de rayos X, fluorescencia con rayos X y espectrometría con infrarrojos), mediante las cuales logran descubrir pequeños depósitos minerales en el pulmón de pacientes afectados de FPID sin historia de exposición ocupacional. Dichos depósitos son tan pequeños que escaparían a la luz polarizada, lo que induce, según ellos, a un error diagnóstico. Desgraciadamente no pudimos beneficiarnos de todas las técnicas recomendadas por Ruttner. No obstante, la biopsia pulmonar de nuestro paciente se examinó con microscopía electrónica sin que tampoco se detectaran fagosomas electrónicos densos descritos por el mismo.

En el trabajo anteriormente referido no se utilizan pacientes de control, por lo que no sabemos si la aplicación de técnicas tan sensibles podrían detectar depósitos minerales en la población general.

Así pues, este paciente estaba afecto de una SiH y de FPID que catalogamos de idiopática.

Se daba la particularidad, además, de la presencia de unos anticuerpos antimúsculo liso positivos a título 1/100. Este hallazgo se ha constatado en la FPID idiopática (Turner Warwick<sup>10</sup> refiere en su serie un 10 % de positividad de estos anticuerpos) y en otras enfermedades. Nosotros consideramos que estos anticuerpos están adscritos a la FPID idiopática.

La concomitancia de FPID y SiH puede deberse a simple casualidad o bien puede existir algún tipo de relación entre ambas, ya que las dos patologías participan de fenómenos inmunopatológicos.

La FPID idiopática o alveolitis fibrosante criptogénica es en la mayoría de los casos un diagnóstico de exclusión de las formas secundarias a causas conocidas. El origen de la misma y su fisiopatología permanece aún desconocido. Se ha observado su asociación con cierta frecuencia a enfermedades autoinmunes caracterizadas por cursar con anticuerpos órgano-no específicos (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica activa, dermatitis y polimiositis, lupus eritematoso diseminado, acidosis tubular renal, escle-

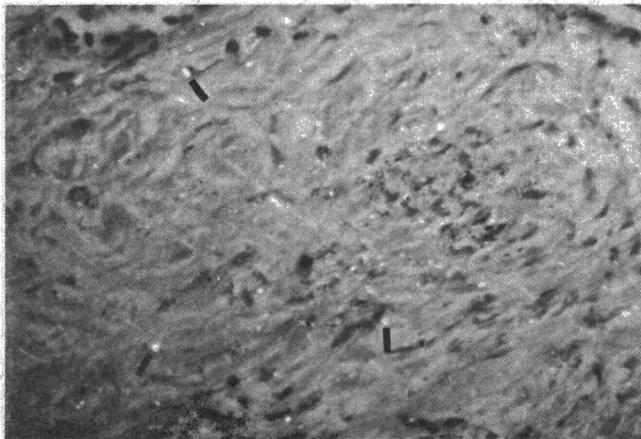


Fig. 2. - Detalle del granuloma silicótico hepático visto con luz polarizada; con los trazos negro se señalan algunos de los cristales de sílice.

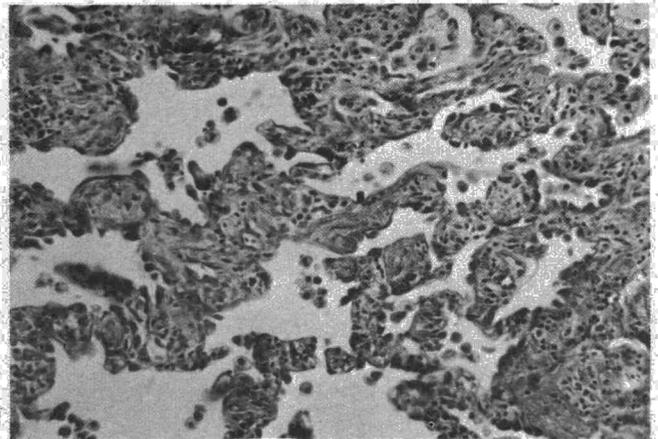


Fig. 3. Fragmento de biopsia pulmonar en el que se observa fibrosis intersticial difusa con engrosamiento septal.

rodermia, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primitiva...). Turner Warwick<sup>10</sup>, en 141 FPID, encuentra 54 casos asociados a enfermedades sistémicas (38 %). La presencia de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-mitocondriales y antimúsculo liso con porcentajes ciertamente elevados es referida en la literatura por numerosos autores<sup>18-24</sup>.

Nagaya<sup>24</sup> describe la existencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las biopsias de pulmón practicadas en dos pacientes, coincidiendo el tipo de inmunoglobulina circulante (IgG o IgM) con el tipo de inmunoglobulina fijada en las paredes alveolares. Recientemente, Dreisin y cols.<sup>25</sup> demuestran niveles de inmunocomplejos circulantes en pacientes con FPID en fase celular; en el mismo estudio comprueban la presencia de depósitos de IgG y complemento en un 94 % de dichos pacientes. Hebert y Reynolds<sup>20</sup> determinan inmunoglobulinas cuantitativas en el aspirado bronquial de 19 pacientes afectados de FPID, demostrando una elevación de las IgG respecto a los controles. Otro parámetro que aboga a favor de la participación inmunológica es el que los corticoides, y más raramente los citostáticos, pueden ser efectivos, mejorando o deteniendo el proceso.

En cuanto a la silicosis, también existen numerosos datos que apuntan hacia la acción de la sílice como desencadenante de reacciones inmunológicas. Pernis y cols.<sup>26-29</sup> describen la presencia de inmunoglobulinas (IgG e IgM) y células productoras de inmunoglobulinas en el nódulo silicótico, especialmente en la fase precoz de la evolución del mismo. Los nódulos que contienen inmunoglobulinas son capa-

ces de fijar complemento. Este mismo autor demuestra mediante estudios experimentales que la sílice inyectada por vía intratraqueal o intravenosa induce la aparición del factor reumatoide<sup>30</sup>.

El factor reumatoide se detecta aproximadamente en un tercio de los pacientes silicóticos, siendo en algunos casos las titulaciones muy elevadas (síndrome de Caplan y fibrosis masiva progresiva)<sup>30</sup>.

Se han encontrado en enfermos silicóticos autoanticuerpos similares a los hallados en las enfermedades del colágeno<sup>26</sup>. Burrell y cols.<sup>31</sup> han demostrado en un buen porcentaje de mineros del carbón con fibrosis masiva progresiva que existen en el suero anticuerpos capaces de reaccionar con fibroblastos pulmonares humanos cultivados «in vitro», con antígenos del colágeno o con ambos.

Los efectos coadyuvantes de la sílice sobre la producción de anticuerpos son referidos por Pernis y Paronetto<sup>32</sup> y por Wilkinson y White<sup>26</sup>. El mecanismo por el que se produce este efecto todavía no ha sido aclarado, aunque parece estar relacionado con la producción de una reacción granulomatosa.

La asociación de la silicosis a la artritis reumatoidea con mayor frecuencia que en la población normal, en especial síndrome de Caplan<sup>33,34</sup>, y en menor proporción con otras colagenosis, sobre todo esclerodermia<sup>35,36</sup>, son ejemplos de enfermedad inmunológica relacionada con neumoconiosis.

El mecanismo por el que la sílice produce la lesión histológica no se conoce a fondo, pero parece razonable pensar, dado la presencia de inmunoglobulinas y complemento en el nódulo silicótico, que la sílice adsorbida en

sustancias proteicas podrían actuar como antígeno inespecífico.

En relación con nuestro paciente consideramos que la sílice no dañó de forma evidente al pulmón, siendo, en cambio, clara la afectación hepática. Especulamos con la posibilidad de que la sílice fuese la desencadenante de reacciones inmunológicas que afectarían como órgano diana al pulmón, dando como consecuencia una fibrosis intersticial del mismo.

## Resumen

Se presenta un paciente afecto de SiH y FPID idiopática. El concepto de silicosis como enfermedad exclusivamente pulmonar es revisado, concluyéndose en que, a pesar de que la afectación extrapulmonar es rara, la silicosis debe ser considerada como enfermedad diseminada. Se hace especial hincapié en las alteraciones hepáticas producidas por la sílice, revisándose la literatura en este sentido.

El objetivo primordial del trabajo es averiguar si existe relación entre silicosis y FPID. Aunque no hay pruebas contundentes sobre la conexión de ambas entidades, el hecho de que las dos participen de fenómenos inmunológicos hasta cierto punto similares induce a pensar que existe relación entre las mismas.

## Summary

HEPATIC SILICOSIS AND DIFFUSE INTERSTITIAL PULMONARY FIBROSIS

The authors present the case of a patient affected with hepatic silicosis and idiopathic diffuse interstitial



pulmonary fibrosis. They review the concept of silicosis as an exclusively pulmonary disease concluding that, although extrapulmonary affectation is rare, silicosis must be considered as a disseminated disease. They especially

emphasize the hepatic alterations produced by silica, and review the medial bibliography.

The primary objective of the work is to find out if a relation between silicosis and DIPF exists. Although

there is no definite proof about the connection between both entities, the fact that both participate in immunological phenomena, similar to a certain point, leads the authors to think that a relation between them exists.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SHERLOCK, S.: Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Scientific Publications. 5.<sup>a</sup> edición. Oxford, 1975.
2. SCHIFF, L.: Diseases of the liver. J. A. Lippincott Company. 4.<sup>a</sup> edición. Londres, 1975.
3. FRASER, R. G., y PARE, J. A. P.: Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Salvat editores. Barcelona, 1973.
4. ANDERSON, W. A. D., y KISSANE, J. M.: Pathology. Mosby Company. 7.<sup>a</sup> edición. San Luis, 1977.
5. BAUM, G. L.: Textbook of Pulmonary diseases. Little, Brown y Company. 2.<sup>a</sup> edición. Boston, 1974.
6. ORTUÑO, G., y SAMPEDRO, A.: Silicosis hepatoesplénica. *Rev. Clin. Esp.*, 135, 161, 1974.
7. CISNO, F.; AZZALINI, M., y CARMAGNA, M. T.: Considerazioni su 16 casi di silicosis del fegato e della milza. *Med. Lavoro.*, 62, 378, 1971.
8. DUPREZ, A.; MACINOT, C.; GAUCHER, P.; MAURAY, G., y RAUBER, G.: Silicose avec atteinte hépatique: histochemie par spectrometrie X. *Ann. Med. Nancy*, 9, 771, 1970.
9. PIERON, R.; FERNET, M.; FAGUEUX, M., y KAUFFMANN, J. P.: Silicotuberculose a localizations silicotiques sous-diafragmâtiques et réaction leucémoide lymphoide. *Sem. Hôp. Paris*, 43, 2661, 1974.
10. TURNER WARWICK, M.: Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Brit. Med. J.*, 7, 697, 1972.
11. AMBROSI, L.: Aspetti istologici della milza nei silicotici. *Med. Lavoro.*, 57, 10, 1966.
12. AMBROSI, L.: Rapportitra alterazioni istologiche polmonari ed extrapolmonari nella malattia silicotica. *Med. Lavoro.*, 57, 249, 1966.
13. POLACHEK, A. A., y PIJANOWSKI, W. S.: Extrathoracic egg-shell calcifications in silicosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 82, 714, 1960.
14. AMBROSI, L.: Aspetti istologici del fegato nei silicotici. *Med. Lavoro.*, 56, 795, 1965.
15. MOSINGER, P.; IOUGLARD-DUPLAY, M.; VERSINO, L.; GRANIER, T., y KLOSTER, K.: Citado de Ambrosi<sup>7</sup>.
16. CHASSAGNON, C., y SILIE, M.: Un cas de silico-tuberculose compliquée dictere par rétentions ganglions silicotiques retropancréatiques bloquant la voie biliaire principales. *Lyon Méd.*, 215, 1733, 1966.
17. RUTTNER, J. R.: The detection of etiologic agents in interstitial pulmonary fibrosis. *Hum. Path.*, 4, 497, 1973.
18. GELL, P. G. H., y COOMBS, R. P. A.: Clinical aspects of immunology, pág. 1258. Blackwell Scientific Publications. 3.<sup>a</sup> edición. Edimburgo, 1975.
19. AMBROSI, L.: Aspetti istologici del rene nei silicotici. *Med. Lavoro.*, 56, 716, 1965.
20. CRYSTAL, M.: Idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Int. Med.*, 85, 769, 1976.
21. NAGAYA, H., y SIEKER, H. O.: Pathogenetic mechanisms of interstitial pulmonary fibrosis in patients with serum antinuclear factor. *Am. J. Med.*, 52, 51, 1972.
22. TURNER, WARWICK, M., y DONIACH, D.: Auto-antibody studies in interstitial pulmonary fibrosis. *Brit. Med. J.*, 1, 886, 1965.
23. MC COMBS, R. P.: Diseases due to immunologic reactions in the lungs. *New Engl. J. Med.*, 286, 1245, 1972.
24. NAGAYA, H.; ELMORE, M., y FORD, C. D.: Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. An immune complex disease? *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 107, 826, 1973.
25. DREISIN, R. B.; SCHWARZ, M. I.; THEOFILOPOULOS, A. N., STANFORD, R. E.: Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumoniae. *New Engl. J. Med.*, 298, 353, 1978.
26. MIESCHER, P. A., y MULLER-EBERHARD, H. S.: Tratado de inmunopatología, pág. 330. Ed. Científico Médica. Barcelona, 1971.
27. PERNIS, B.: Immunohistochemical observations on the human silicotic nodule. *Med. Lavoro.*, 54, 354, 1963.
28. VIGLIANI, E., y PERNIS, B.: Immunological aspects of silicosis. *Adv. Tuberc. Res.*, 12, 230, 1963.
29. CEPPELLINI, R., y PERNIS, B.: Presence of plasma globulins in the hyaline tissue in cases of silicosis. *Nature*, 181, 155, 1958.
30. PERNIS, B.; VIGLIANI, E. C., y GAMBINI, G.: Rheumatoid factors and pneumoconiosis. *Beitr. Silikose-Forsch.*, 5, 471, 1963.
31. BURREL, R. G.; ESBER, H. J.; HAGADORN, J. E., y ANDREWS, C. E.: Specificity of lung-reactive antibodies in human serum. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 94, 743, 1966.
32. PERNIS, B., y PARONETTO, F.: Adjuvant effect of silica (tridymite) on antibody production. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 110, 390, 1962.
33. CAPLAN, A.: Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax*, 8, 29, 1953.
34. CAPLAN, A.; COWEN, E. D. H., y GOUCH, J.: Rheumatoid pneumoconiosis in a foundry worker. *Thorax*, 13, 181, 1958.
35. ERASMUS, L. D.: Scleroderma in gold-miners on the witwatersrand and particular reference to pulmonary manifestations. *J. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 3, 209, 1957.
36. RODNAN, G. P.; BENEDECK, T. G.; MEDSGER, T. A., Jr., y CAMMARATA, R. J.: The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal-miners pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann. Intern. Med.*, 66, 323, 1967.