

## Variabilidad entre patólogos en el diagnóstico histológico de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón

J.M. Sánchez-Varilla<sup>a</sup>, S. Recio-Gallardo<sup>b</sup>, J.M. Benítez-Moya<sup>a</sup>, V. Almadana-Pacheco<sup>a</sup>, J. Peña de Bustillo<sup>a</sup> y V. Martínez-Puentes<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

<sup>b</sup>Servicio de Radiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

**OBJETIVO:** Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un conjunto de enfermedades que afecta al espacio alveolointersticial, con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales muy similares, por lo que en muchos casos el estudio de la biopsia pulmonar será fundamental para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Hemos querido ver si hay o no concordancia histopatológica diagnóstica, entre diferentes grupos de patólogos, en la valoración de estas enfermedades.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se han estudiado las biopsias de 33 pacientes afectados de EPID no infecciosa ni tumoral, las cuales han sido valoradas por 2 grupos de patólogos: uno con especial interés por este tipo de enfermedades, y otro grupo no dedicado especialmente a esta enfermedad.

**RESULTADOS:** Al confrontar posteriormente los resultados, observamos en los informes histológicos una discordancia en el diagnóstico de 10 de los 33 casos estudiados (30,3%), 9 de ellos en el grupo de las 22 neumonías intersticiales idiopáticas (40,9%) y un caso en el grupo de las 3 EPID de causas conocidas o asociadas. Sin embargo, no encontramos ninguna discrepancia en el grupo de EPID primarias o asociadas a otros procesos no bien conocidos.

**CONCLUSIONES:** Creemos que las neumonías intersticiales idiopáticas son el grupo de EPID que más problemas de diagnóstico histológico pueden plantear al patólogo. Por tanto, es fundamental una especial dedicación por parte de estos profesionales y de los distintos especialistas que están relacionados con el estudio de las EPID.

**Palabras clave:** Neumonía intersticial difusa idiopática. Variabilidad. Histología. Discordancia.

### Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, y con alteraciones histológicas que

Correspondencia: Dr. J.M. Sánchez-Varilla.  
Alejandro Collantes 26, P.2, 2.º B. 41005 Sevilla. España.  
Correo electrónico: sanchezva@terra.es

Recibido: 7-10-2004; aceptado para su publicación: 4-4-2005.

### Variability Among Pathologists in the Histological Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases

**OBJECTIVE:** Diffuse interstitial lung diseases (DILD) form a group of diseases which affect the alveolar interstitial space and share very similar clinical, radiological, and functional features, making lung biopsy essential for establishing diagnosis, prognosis, and treatment in many cases. We aimed to see whether there was agreement in histopathological diagnosis among different groups of pathologists in their assessment of these diseases.

**MATERIAL AND METHODS:** Biopsies were studied from 33 patients suffering from noninfectious, nontumorous DILD. The biopsies had been assessed by 2 groups of pathologists: one specializing in this type of disease and another which was not a specialist group.

**RESULTS:** There was disagreement in the histology reports of 10 out of the 33 cases studied (30.3%): 9 cases in the group of 22 cases of idiopathic interstitial pneumonia (40.9%) and 1 in the group of 3 DILD with known or associated causes. No discrepancies were found, however, in the diagnosis of primary DILD or DILD associated with other, less well-defined processes.

**CONCLUSIONS:** We believe that idiopathic interstitial pneumonias are the DILD which pose most problems for pathologists. Therefore, the study of DILD requires specific dedication by pathologists and other professionals and specialists.

**Key words:** Diffuse idiopathic interstitial pneumonia. Variability. Histology. Agreement.

afectan al alveolo e intersticio pulmonares<sup>1</sup>. Debido a la similitud de estas manifestaciones, en muchos casos el cuadro histológico va a ser primordial en el diagnóstico y, por tanto, en el pronóstico y tratamiento de estas enfermedades. Los estudios sobre las variaciones observacionales entre patólogos en patología pulmonar se refieren a neoplasias y se han efectuado pocos sobre la reproducibilidad de los estudios histológicos en las enfermedades no neoplásicas<sup>2</sup>.

Nos hemos propuesto comprobar la precisión de los estudios histológicos en nuestro centro cuando las

muestras de biopsias de los pacientes con EPID han sido estudiadas por diferentes grupos de patólogos. La clasificación de las EPID que hemos utilizado es la actualmente aceptada, esto es, la elaborada por consenso entre la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS)<sup>3</sup>.

### Material y métodos

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de EPID de causa no infecciosa ni tumoral que ingresaron durante los años 1997-2002 en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y a quienes se les había practicado una biopsia pulmonar por videotoroscopia. Se estudió a 33 pacientes (19 varones y 14 mujeres) de edades comprendidas entre 29 y 75 años con una media de 55,8 años. Las biopsias realizadas a estos pacientes –3 muestras de más de un lóbulo pulmonar– fueron estudiadas de forma retrospectiva por 2 grupos de patólogos que, por los datos clínicos, sólo sabían que existía una enfermedad intersticial pulmonar no infecciosa ni tumoral. Un grupo estaba formado por patólogos que previamente se habían formado con especial interés en patología intersticial (“patólogos dedicados”) y el otro por patólogos no formados especialmente en este tipo de enfermedades (“patólogos generales”). Los hallazgos anatomopatológicos de ambos grupos se confrontaron.

Para comparar los resultados histológicos de las biopsias, agrupamos las EPID, guiándonos por los informes histológicos del grupo de “patólogos dedicados”, en: *a*) neumonía intersticial idiopática (NII); *b*) EPID primaria o asociada a otros procesos no bien definidos, y *c*) EPID de causa conocida o asociada. Los diagnósticos se establecieron colectivamente por mayoría y todos los componentes del grupo estudiaron cada una de las muestras.

### Resultados

En el primer grupo de EPID (NII), había 22 pacientes, en el segundo (EPID primaria o asociada a otros procesos no bien definidos) 8 y en el tercero (EPID de causa conocida o asociada) 3. En el primer grupo, encontramos 11 casos de neumonía intersticial usual (NIU), uno de neumonía intersticial descamativa, 5 de neumonía organizada criptogénica, 2 de bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar difusa, 2 de neumonía intersticial no específica y uno de neumonía linfocítica (tabla I). En el segundo grupo (EPID primarias o asociadas a otros procesos no bien conocidos), de los 8 casos, había uno de neumonía eosinófila, 3 de sarcoidosis y uno de hemorragia pulmonar, histiocitosis X, proteinosis alveolar y linfangioleiomiomatosis, respectivamente (tabla II). En el tercer grupo había 3 casos de neumonitis por hipersensibilidad (tabla III). Al comparar los resultados histológicos de las biopsias estudiadas por ambos grupos de patólogos, encontramos una discordancia en el diagnóstico de 10 de los 33 casos (30,3%), 9 de ellos en el grupo de las 22 NII (40,9%). Dentro de esta discordancia, en 5 casos (22,8%) hubo una inespecificidad en el diagnóstico. En el análisis estadístico de este grupo, la media fue de 0,62 (rango: 0,42-0,82), con un índice de confianza del 95% y un límite de concordancia del 62%. En el segundo grupo (EPID primarias o asociadas a otros procesos no bien conocidos), los resultados histológicos de ambos grupos

TABLA I  
Neumonías intersticiales idiopáticas:  
diagnósticos histológicos

Patólogos generales	Patólogos dedicados
FP	NIU
NIU	NID
NIU	NOC
NI	BR
NIU	NIU
NIU	BR
NI	NINE
NIU	NIU
NIU	NOC
FP	NINE
NIU	NIU
NIU	NIU
NIU	NIU
NIU	NIU
NIU	NIU
NIU	NIU
FP	NIU
NOC	NOC
NL	NL
NIU	NIU
NOC	NOC
NOC	NOC

FP: fibrosis pulmonar; NIU: neumonía intersticial usual; NID: neumonía intersticial descamativa; BR: bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar difusa; NI: neumonía intersticial; NINE: neumonía intersticial no específica; NOC: neumonía organizada criptogénica; NL: neumonía linfocítica.

TABLA II  
Enfermedad pulmonar intersticial difusa primaria o asociada a otros procesos no bien conocidos: diagnósticos histológicos

Patólogos generales	Patólogos dedicados
Neumonía eosinófila	Neumonía eosinófila
Sarcoidosis	Sarcoidosis
Sarcoidosis	Sarcoidosis
Sarcoidosis	Sarcoidosis
Hemorragia pulmonar	Hemorragia pulmonar
Histiocitosis X	Histiocitosis X
Proteinosis alveolar	Proteinosis alveolar
Linfangioleiomiomatosis	Linfangioleiomiomatosis

TABLA III  
Enfermedad pulmonar intersticial difusa de causa conocida o asociada: diagnósticos histológicos

Patólogos generales	Patólogos dedicados
NOC	NH
NH	NH
NH	NH

NOC: neumonía organizada criptogénica; NH: neumonía por hipersensibilidad.

de patólogos coincidieron en el 100% de los casos, y en el tercero (EPID de causas conocidas o asociadas) había un caso con discordancia importante.

### Discusión

En 1969 Liebow y Carrington<sup>4</sup> propusieron la clasificación histológica de las NII (neumonía intersticial usual, neumonía intersticial descamativa, neumonía lin-

foidea, bronquiolitis obliterante con neumonía intersticial y daño alveolar difuso, y neumonía intersticial de células gigantes) y posteriormente otros autores como Katzenstein<sup>5</sup> y Müller y Colby<sup>6</sup> la modificaron. Los clínicos en EE.UU. hablaban de fibrosis pulmonar idiopática, en Europa de alveolitis fibrosante criptogénica y en Japón de NII. Posteriormente, debido al pronóstico grave de un subgrupo de NII, se decidió sacar a este grupo de todas las NII y darle el nombre de fibrosis pulmonar idiopática<sup>7-9</sup>.

En nuestro estudio, de los 3 grupos en los que hoy día se clasifican las EPID, no observamos problemas de diagnóstico histológico en el segundo (EPID primaria o asociada a otros procesos no bien definidos). En cambio, en el grupo de NII encontramos discordancias diagnósticas en un 40,9% de los casos; el grupo de "patólogos generales" diagnosticó de neumonía intersticial usual casos en los que el grupo de "patólogos dedicados" estableció el diagnóstico de neumonía intersticial descamativa, neumonía organizada criptogénica o bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar difusa. Asimismo, el primer grupo de patólogos diagnosticó de fibrosis pulmonar 3 casos, de los cuales en 2 se trataba, según los "patólogos dedicados" de una neumonía intersticial usual y en el otro de una neumonía intersticial no específica, además de 2 casos de neumonía intersticial que, según los "patólogos dedicados", eran, en un caso, una neumonía intersticial no específica y, en el otro, una bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar difusa. En el grupo EPID de causas conocidas o asociadas, sólo hubo un caso de discordancia importante: para una misma biopsia se establecieron los diagnósticos de neumonía organizada criptogénica y de neumonía por hipersensibilidad. De todos modos, en este tipo de EPID sólo había 3 casos.

La discordancia de los resultados en el grupo de NII creemos que se debe, en primer lugar, a la complejidad de la nomenclatura, a los cambios en las clasificaciones y al diagnóstico de estas enfermedades. Asimismo la achacamos a que los patólogos que estudian las biopsias de estos pacientes no se dediquen a este tipo de enfermedad de una forma especial. Los cambios en las clasificaciones, los nuevos avances y la poca frecuencia de estas enfermedades (175/100.000 en mayores de 75 años para la fibrosis pulmonar idiopática<sup>10</sup>) hacen que su estudio deba ser llevado por especialistas que se dediquen a este grupo de enfermedades, ya que la falta de dedicación lleva a diagnósticos dispares e imprecisos. En la bibliografía también encontramos variaciones en los informes histológicos de las biopsias de EPID estudiadas por distintos patólogos, como en el trabajo de Nicholson et al<sup>11</sup>, en el cual, aunque a los patólogos se les indicó que informaran de unos diagnósticos histológicos concretos y todos ellos tenían un interés especial por las EPID, se encontraron variaciones histológicas de más de un 18%. Otros trabajos<sup>12-15</sup> también hacen re-

ferencia a la discordancia entre los resultados histológicos de las distintas muestras de biopsias practicadas a los pacientes afectados de EPID, aun cuando se biopsia un solo lóbulo pulmonar.

En conclusión, el grupo de NII dentro de las EPID es el que puede plantear más problemas en el diagnóstico histológico de las biopsias pulmonares. En la EPID, al igual que en otras enfermedades no frecuentes, es imprescindible que, en los centros hospitalarios donde se estudia a estos enfermos, haya especialistas con dedicación a este tipo de enfermedades. Quizá la dedicación a esta enfermedad y el consenso de la ATS/ERS ayuden a que las discordancias histológicas en estas enfermedades sean muy escasas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Xaubert A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Área de Técnicas y Trasplante. SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol. 2003;39:580-600.
2. Nicholson AG, Perry IJ, Cury PM, Jackson P, McComick CM, Corrin B, et al. Reproducibility of the WHO/IASIC grading system for pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variation. Histopathology. 2001; 38:202-8.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165:277-304.
4. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. En: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, editors. Frontiers of pulmonary radiology. 1st ed. New York: Grune & Stratton; 1969. p. 102-41.
5. Katzenstein ALA. Katzenstein and Askin's surgical pathology of nonneoplastic lung disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997.
6. Müller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. Radiographics. 1997;17: 1016-22.
7. King TE, Costabel U, Cordier JF, Dopico G, Du Bois R, Lynch D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment, International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161: 646-64.
8. Bodineau JL, Izquierdo L, Rodríguez E, Martín J, Fajardo M, Borderas F, et al. Evaluación de los criterios diagnósticos clínicos de fibrosis pulmonar. Arch Bronconeumol. 2003;39:23-8.
9. Fernández C, Quercia O, Bustamante N, Moreno H, Uribe A. Osificación pulmonar difusa asociada a fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2004;40:595-8.
10. Scott J, Johnston I, Brinton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. BMJ. 1990;301:1015-7.
11. Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, Clelland CA, Corrin B, Gibbs AR, et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. Thorax. 2004;59:500-5.
12. Monaghan H, Wells A, Colby T, Du Bois R, Hansell D, Nicholson A. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. Chest. 2004;125:522-6.
13. Flaherty K, Travis W, Colby T, Toews G, Kazerooni E, Gross B, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1722-7.
14. Nicholson A, Wells A. Nonspecific interstitial pneumonia: nobody said it's perfect. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164: 1553-4.
15. Dani S, Zander MD. Idiopathic interstitial pneumonias and the concept of the trump card. Chest. 2004;125:359-60.