

Neumonía intersticial linfoidea en un paciente adulto con infección por el VIH, resuelta con tratamiento antirretroviral

R. García Luján, J.M. Echave-Sustaeta, C. García Quero, V. Pérez González, V. Villena Garrido y A. López Encuentra

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La neumonía intersticial linfoidea es una entidad poco frecuente, caracterizada por la infiltración del intersticio y los espacios alveolares por linfocitos, células plasmáticas y otros elementos linforreticulares. Su etiología es desconocida y se asocian factores autoinmunitarios e infecciosos. La incidencia ha aumentado en los últimos años, fundamentalmente en niños y en relación con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, siendo más rara en la población adulta. No hay acuerdo en cuanto a las pruebas diagnósticas necesarias para su confirmación, aunque la sospecha suele basarse en datos clínicos y radiológicos, y debe confirmarse con muestras histológicas. El tratamiento más empleado son los esteroides, bien solos o en combinación con otros agentes inmunodepresores, aunque no hay ensayos controlados y se han descrito casos de pacientes con sida resueltos con tratamiento antirretroviral exclusivamente. Presentamos el caso de un adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida al que se diagnosticó de neumonía intersticial linfoidea en nuestro servicio mediante biopsia pulmonar abierta y que se resolvió con antirretrovirales sin precisar de tratamiento esteroideo asociado.

Palabras clave: Neumonía intersticial linfoidea. VIH. Fármacos antirretrovirales.

Introducción

La neumonía intersticial linfoidea (NIL) es una enfermedad poco frecuente caracterizada, desde el punto de vista histológico, por la infiltración del intersticio y los espacios alveolares por linfocitos, células plasmáticas y otros elementos linforreticulares¹. Su etiología no está aclarada y se asocian factores autoinmunitarios e infecciosos. La incidencia se ha incrementado en los últimos años, fundamentalmente en la población infantil, en relación con el síndrome de la inmunodeficiencia ad-

Lymphoid Interstitial Pneumonia Resolved Through Antiretroviral Therapy in an Adult Infected by Human Immunodeficiency Virus

Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) is a rare entity characterized by the infiltration of interstitial tissues and alveolar spaces by lymphocytes, plasma cells, and other lymphoreticular structures. The etiology of LIP is unknown, although associations with autoimmune and infectious factors have been described. The incidence of LIP has risen in recent years, mainly in children with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), while remaining less common in the adult population. No agreement has been reached regarding the diagnostic tests necessary for a firm diagnosis although suspicion is usually based on clinical and radiographic findings, with confirmation provided by examination of histological samples. The most common treatment is corticosteroids, either alone or in combination with other immunosuppressant agents although no evidence from controlled trials is available and cases have been reported in which LIP resolved in AIDS patients with antiretroviral therapy alone. We report the case of a human immunodeficiency virus-infected adult who was diagnosed with LIP by open lung biopsy and who responded to antiretroviral drugs with no need for associated corticosteroid therapy.

Key words: Lymphoid interstitial pneumonia. HIV. Antiretroviral drugs.

quirida (sida), mientras que es mucho más rara en la población adulta. No existe acuerdo tampoco en cuanto a las pruebas diagnósticas necesarias para su confirmación, aunque el diagnóstico suele basarse en datos clínicos y radiológicos y debe corroborarse posteriormente con muestras histológicas. El tratamiento postulado es con esteroides, solos o en combinación con otros agentes, aunque no hay ensayos controlados y se han descrito casos en pacientes con sida resueltos con tratamiento antirretroviral exclusivamente.

Presentamos el caso de un adulto con el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), al que se diagnosticó de NIL en nuestro servicio mediante biopsia pulmonar abierta y que se resolvió con antirretrovirales sin precisar de tratamiento esteroideo asociado.

Correspondencia: Dr. R. García Luján.
Santiago de Compostela, 38, 6.º B. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: rglujan@hotmail.com

Recibido: 18-2-2004; aceptado para su publicación: 9-3-2004.

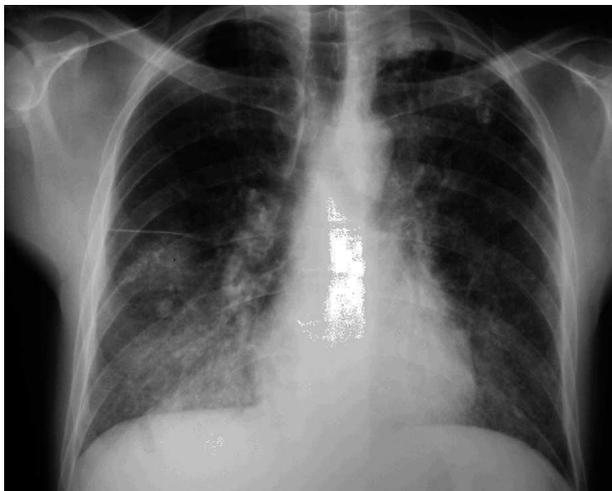


Fig. 1. Radiografía de tórax posteroanterior antes de iniciar el tratamiento antirretroviral.



Fig. 2. Radiografía de tórax posteroanterior al cabo de 2 meses de iniciar el tratamiento antirretroviral.

Observación clínica

Varón de 45 años, que como único antecedente tenía un episodio de hemoptisis en la infancia de etiología no aclarada. En noviembre de 1999 comenzó con un cuadro de astenia e hiporexia, y meses después acudió a su médico de cabecera, que le pautó tratamiento antibiótico, sin mejoría clínica. Posteriormente el paciente comenzó con disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos, y en el control radiológico se objetivó un engrosamiento apical izquierdo con imágenes calcificadas en el lóbulo superior izquierdo y un infiltrado alveolointersticial bilateral. Con la sospecha de tuberculosis pulmonar se inició tratamiento tuberculostático, que no produjo ninguna mejoría y que se suspendió 4 semanas después tras la negatividad de los cultivos.

Se le remitió a nuestra consulta en mayo de 2000 tras objetivarse en una nueva radiografía (fig. 1) progresión del infiltrado, por lo que se decidió el ingreso para estudio. La exploración física general era normal, sin evidencia de adenopatías. La auscultación pulmonar presentaba crepitantes secos en el tercio inferior de ambos hemitórax. Entre las pruebas complementarias, en el hemograma destacaba una cifra de leucocitos de 3.520 células/ l (neutrófilos: 45%; linfocitos: 37%; monocitos: 11,8%), con una velocidad de sedimentación globular de 95. En la bioquímica únicamente existía una elevación de las transaminasas (aspartatoaminotransferasa: 53 UI/l; gamma-glutamyltranspeptidasa: 46 UI/l), la coagulación era normal y la gasometría arterial basal en el momento del ingreso ofreció los siguientes datos: pH de 7,39, presión arterial de oxígeno de 62 mmHg y presión arterial de anhídrido carbónico de 36 mmHg. En ese momento se solicitó una serología del VIH que fue positiva (CD4: 281 células/ l; carga viral: 26.788 copias). El Mantoux fue negativo. Al preguntar al paciente, la vía de contagio más probable era la sexual, ya que negaba haber tenido adicción a drogas por vía parenteral. En la espirometría presentaba una alteración ventilatoria restrictiva leve —capacidad vital forzada de 3.120 (74%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo de 2.560 (74%) y cociente entre ambos parámetros del 82% (106%)—. Todos los demás estudios serológicos fueron negativos (herpes simple, lúes, virus de Epstein-Barr). En la tomografía torácica de alta resolución se apreciaba, en los campos medios e inferiores, un patrón intersticial junto a lesiones apicales e imágenes nodulares calcificadas indicativas de patología antigua.

Con todos estos hallazgos se realizó una primera broncoscopia con lavado broncoalveolar. Todos los resultados microbiológicos (micobacterias, virus, hongos y *Pneumocystis carinii*) fueron negativos, con predominio celular de los linfocitos CD8. Se realizó una segunda broncoscopia días después con biopsia transbronquial a través del segmento 9 del lóbulo inferior derecho, con resultado anatomopatológico compatible con proliferación linfoidea atípica. Dada la ausencia de un diagnóstico específico, se decidió la realización de una biopsia pulmonar mediante minitoracotomía submamaria izquierda y se obtuvieron muestras de la llingula. El resultado de la biopsia fue una proliferación linfoidea policlonal compatible con NIL.

Con el diagnóstico de NIL asociada a infección por el VIH, y dado que el paciente había permanecido clínicamente estable, decidimos inicialmente instaurar tratamiento específico para la infección por el VIH, se le dio de alta y se le remitió a la consulta externa al cabo de 2 meses, para valorar el inicio de tratamiento esteroideo en función de la respuesta clínico-radiológica. Por otra parte, dados los hallazgos radiológicos indicativos de tuberculosis pulmonar antigua, se inició quimioprofilaxis secundaria con isoniacida.

En la primera revisión en la consulta externa el paciente había mejorado clínica y gasométricamente (gasometría arterial basal: pH de 7,39, presión arterial de oxígeno de 76 mmHg y presión arterial de anhídrido carbónico de 35 mmHg) y funcionalmente —capacidad vital forzada de 3.680 (91%) y volumen espiratorio forzado en el primer segundo de 2.860 (86%)—. Las cifras de linfocitos CD4 aumentaron hasta 425 células/ l. Desde el punto de vista radiológico, tanto en la radiografía simple (fig. 2) como en la tomografía computarizada de alta resolución había mejorado de forma significativa el infiltrado intersticial en los campos medios e inferiores, y únicamente persistían las zonas de engrosamiento pleural y las imágenes calcificadas antiguas. Con todos estos datos se asumió la mejoría de la NIL con el tratamiento antirretroviral y se desestimó el tratamiento esteroideo.

Se retiró posteriormente el tratamiento antirretroviral en marzo de 2001 por intolerancia. En ese momento la carga viral era indetectable y la cifra de linfocitos CD4 era de 675 células/ l. El paciente, que ha seguido revisiones periódicas en nuestra consulta desde entonces, ha permanecido asintomático y estable tanto gasométrica como radiológicamente durante este período de tiempo.

Discusión

La NIL es una enfermedad caracterizada por un cuadro histopatológico que consiste en un infiltrado intersticial difuso mediado por una intensa proliferación linfocítica. La primera descripción, de Carrington y Liebow², data de 1966. En niños se asocia frecuentemente con la infección por el VIH, ya que representa el 40% de las enfermedades pulmonares en niños con sida³. En adultos se correlaciona con enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de Sjögren⁴ o la cirrosis biliar primaria y representa sólo el 1-2% de las enfermedades pulmonares en adultos con sida⁵. No se ha establecido una clara correlación entre la aparición de esta enfermedad y las cifras de CD4.

En su etiopatogenia se ha relacionado el virus de Epstein-Barr⁶, ya que en fragmentos de tejido pulmonar de niños con NIL se han obtenido muestras de ADN de dicho virus y, por otro lado, hay casos de NIL, tanto en niños como en adultos, en que la serología frente a dicho virus era positiva⁷. También se ha otorgado un papel etiológico fundamental al propio VIH debido a que en algunas muestras de biopsia pulmonar se han obtenido réplicas del ARN del VIH y en el lavado broncoalveolar es frecuente la presencia de inmunoglobulina G específica frente al VIH⁸.

La clínica es inespecífica y consiste habitualmente en tos seca, disnea de esfuerzo y fiebre. Menos de un 5% de los casos se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico⁹. En la gasometría suele aparecer hipoxemia con gradiente alveoloarterial de oxígeno elevado y en la espirometría suele existir un patrón restrictivo con disminución de los volúmenes pulmonares, siendo la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono el marcador más sensible. Aunque los hallazgos de la radiografía de tórax y de la tomografía computarizada pueden ser variables, generalmente consisten en un patrón intersticial reticulonodular de predominio en los campos medios e inferiores, con áreas parcheadas de consolidación, y la presencia de adenopatías es bastante infrecuente^{10,11}.

En el lavado broncoalveolar suele haber linfocitosis con predominio de CD8. El diagnóstico definitivo debe establecerse mediante una histología compatible. Las muestras pueden obtenerse mediante técnicas broncoscópicas, aunque en general se requiere biopsia quirúrgica, bien por biopsia pulmonar abierta o por toracoscopia. Los hallazgos anatomopatológicos consisten en una infiltración de los septos alveolares por linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos.

El pronóstico de la enfermedad es poco conocido y puede variar desde la resolución espontánea^{12,13} hasta el fallecimiento por insuficiencia respiratoria secundaria con evolución a fibrosis pulmonar.

No existe acuerdo sobre el tratamiento en esta entidad, aunque el propuesto habitualmente suele ser mediante esteroides a una dosis de 1 mg/kg/día, sobre todo en las formas graves y/o progresivas. No hay evidencia de que el tratamiento retroviral por sí solo produzca mejoría del cuadro y, aunque hay casos descritos¹⁴, en general se asocia a tratamiento esteroideo, si bien debe tenerse en cuenta el estado de inmunodepresión de este subgrupo de pacientes.

En nuestro caso, dada la situación inmunológica del paciente en el momento del diagnóstico, junto con el hecho de que había permanecido clínicamente estable, decidimos inicialmente instaurar el tratamiento antirretroviral y evaluar a los 2 meses para valorar la instauración del tratamiento esteroideo. En dicha revisión se evidenció una clara mejoría clínica, gasométrica y radiológica del cuadro de NIL, por lo que atribuimos dicha mejoría al tratamiento antirretroviral y a la mejoría de la situación inmunológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunological findings in 18 cases. *Pathology* 1987;19:178-82.
2. Carrington BC, Liebow AA. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Am J Pathol* 1966;48:36-7.
3. Anderson VM, Lee H. Lymphocytic interstitial pneumonitis in pediatric AIDS. *Pediatr Pathol* 1988;8:417-21.
4. Totani Y, Demura Y, Ameshima S, Miyamori I, Ishizaki T. A case of lymphocytic interstitial pneumonia with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus in which human herpes virus-6 infection was the suspected pathogen. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001;39:763-9.
5. Stover DE, White DA, Romano PA, et al. Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1985;78:429-34.
6. Reddy A, Lyall EF, Crawford DH. Epstein-Barr virus and lymphoid interstitial pneumonitis: an association revisited. *Pediatr Infect Dis J* 1988;17:82-3.
7. Barbera JA, Hayashi S, Hegele RG, Hogg JC. Detection of Epstein-Barr virus in lymphocytic interstitial pneumonia by *in situ* hybridization. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:940-6.
8. Resnick L, Pitchenik AE, Fisher E, et al. Detection of HTLV-III/LAV specific Ig G and antigen in bronchoalveolar lavage fluid from two patients with lymphocytic interstitial pneumonitis associated with AIDS related complex. *Am J Med* 1987;82:553-7.
9. Teirstein AS, Rosen MJ. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 1988;9:467-71.
10. Bragg DG, Chor PJ, Murray KA, et al. Lymphoproliferative disorders of lung: histopathology, clinical manifestations and imaging features. *Am J Rev* 1994;163:273.
11. Strimlan CV, Rosenow EC, Weiland LH, et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis: a review of 13 cases. *Ann Intern Med* 1978; 68:616-20.
12. Lin RY, Grube RP, Saunders R, et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis in adult HIV infection. *NY State J Med* 1988;88:273.
13. Pitt J. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:89-95.
14. Bach MC. Zidovudine for lymphocytic interstitial pneumonia associated with AIDS. *Lancet* 1987;2:796.