

Bronquiolitis folicular: una causa infrecuente de neumopatía intersticial

I. Alfageme Michavila, D. Martínez Parra*, R. Escalante Aguilar, C. Hierro Guilmain* y J. Hernández Boje

Sección de Neumología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Se describe un caso de bronquiolitis folicular en una mujer de 63 años que se inició como una neumopatía intersticial difusa. El diagnóstico se realizó mediante biopsia pulmonar abierta y la paciente fue seguida en nuestra unidad hasta su fallecimiento. El curso clínico y la respuesta al tratamiento fue similar al de la fibrosis pulmonar idiopática. No se encontró ninguna enfermedad del colágeno asociada. Se revisa la histología, formas clínicas de presentación y tratamiento de esta enfermedad.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 407-409

Follicular bronchiolitis: An infrequent cause of interstitial pneumopathy

A 63-year-old woman with follicular bronchiolitis presenting as diffuse interstitial pneumopathy is described. Diagnosis was made by open lung biopsy and the patient was treated in our department until death. The course of disease and response to treatment was similar to that observed in cases of idiopathic pulmonary fibrosis. No associated collagen disease was found. This report reviews the histological and clinical signs of this disease, as well as treatment.

Introducción

Las neumopatías intersticiales difusas son una parte de la patología pulmonar, cuyo diagnóstico se alcanza en gran número de casos mediante el estudio histológico del pulmón. Dentro de éstas, la bronquitis o bronquiolitis folicular constituye una entidad, individualizada en 1985 por Yousem¹, que ha sido escasamente descrita en la literatura². Se caracteriza por la formación de nódulos linfoides en las paredes de las pequeñas vías aéreas y puede comportarse clínica y funcionalmente como una neumopatía intersticial difusa. Describimos un caso de bronquiolitis folicular diagnosticado mediante biopsia pulmonar abierta y seguido durante 6 años en nuestro hospital.

Caso clínico

Mujer de 63 años que consultó por disnea en 1987. Previamente estaba diagnosticada de diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial sistémica. No refería antecedentes de

patología respiratoria, exposición a alérgenos ambientales, ocupacionales o fármacos. En los últimos 6 meses refería disnea de esfuerzo que había ido progresando sin disnea paroxística nocturna, ni ortopnea, tos con expectoración blanquecina, astenia, anorexia y disminución de peso. En la exploración la paciente presentaba aceptable estado general, discreta cianosis labial, ritmo de galope a 120 sístoles por minuto; crepitantes en ambos campos pulmonares hasta vértices. La radiografía de tórax mostraba patrón reticular bilateral. Inicialmente tenía una severa hipoxemia arterial: PO₂ 49, PCO₂ 41, pH 7,31. Pruebas funcionales respiratorias: FEV₁ 841 cc (51%), FVC 905 ml (45%), FEV₁% 93% y DLCO-SB 52%. El ECG inicial era normal y posteriormente apareció BCRDHH. En los datos de laboratorio las determinaciones de ANA, fenómeno LE y factor reumatoide fueron negativas; inmunocomplejos circulantes, 64% (normal hasta 20%); complemento en sangre, normal (C3 168 y C4 34); proteínas totales, 8 g/dl con albúmina de 44%, alfa-1, 2%, alfa-2, 13%, beta, 15%, y gammaglobulina de 26%; IgG 2.950 mg/dl (639-1.349); IgA 994 mg/dl (70-312); IgM 151 mg/dl (60-350); leucocitosis con neutrofilia (22.000 células) que persistió durante toda la evolución junto con eosinofilia de 440 células/μl. Inicialmente se practicó una biopsia transbronquial que se informó como inflamación crónica inespecífica sin alteraciones del parénquima alveolar. Ante estos resultados se practicó una toracotomía derecha, obteniendo dos fragmentos de pulmón, uno procedente del lóbulo inferior derecho y otro procedente del lóbulo medio, de 2 x 1,5 cm cada uno, macroscópicamente sin alteraciones y cuyo estudio histológico reveló la existencia de proliferación peri-

Correspondencia: Dr. I. Alfageme Michavila.
C/ Bobby Deglané, 5, 3.ºD. 41001 Sevilla.

Recibido: 2-11-93; aceptado para su publicación: 13-12-93.

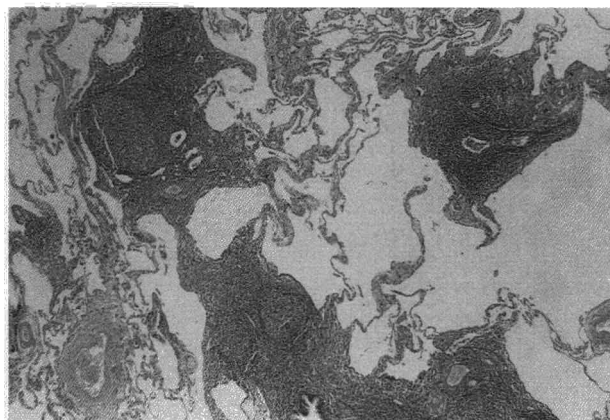


Fig. 1. Presencia peribronquiolar de agregados linfoides con centros germinales (HE, $\times 30$.)

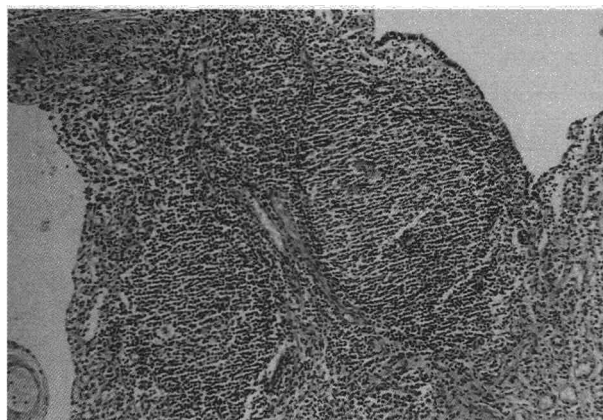


Fig. 2. Compresión de luz bronquiolar por folículo linfoide reactivo (HE, $\times 125$.)

bronquiolar de nódulos linfoides que formaban folículos, rodeados de células linfocitocitarias y polimorfonucleares; existían fibrinógeno y polimorfonucleares en las luces bronquiales; no existían alteraciones alveolares, se diagnosticó como bronquiolitis folicular (figs. 1 y 2).

Se inició tratamiento con prednisona 50 mg/día v.o.; la paciente fue seguida en nuestra unidad durante 6 años, presentando durante este tiempo una situación de lenta progresión de la insuficiencia respiratoria, con frecuentes reagudizaciones por procesos catarrales y complicaciones iatrógenas por tratamiento esteroide, tales como Cushing, fragilidad capilar, osteoporosis y difícil control de las glucemias. A los 3 años de evolución desfavorable se añade al tratamiento ciclofosfamida que se retira a los 3 meses ante la escasa mejoría clínica y funcional, continuando con corticoides. En el último año sufrió empeoramiento progresivo, con dos ingresos hospitalarios por reagudización de su insuficiencia respiratoria debida a sobreinfección bronquial. En el último ingreso, la paciente presentaba gran deterioro del estado general, hipoxemia difícilmente remontable (PO_2 , 28; PCO_2 , 56, y pH, 7,4), trastornos del ritmo auricular con episodios de TSV, hipertensión pulmonar y cor pulmonale crónico en situación de insuficiencia cardíaca. Falleció en noviembre de 1992 por insuficiencia respiratoria.

Discusión

La hiperplasia linfoide es un fenómeno que acompaña a algunas infecciones crónicas de las vías aéreas tales como bronquitis y bronquiectasias, y frecuentemente se ve en la periferia de tumores o abscesos. La estimulación antigénica del BALT (tejido linfoide asociado a bronquios) da lugar a hiperplasia linfoide policlonal que culmina en el patrón descrito como bronquitis o bronquiolitis folicular³. Los estímulos causantes pueden ser muy variables. Diversos agentes infecciosos como el *Mycoplasma pneumoniae* y algunos virus⁴ producen bronquiolitis folicular en animales de experimentación y en hombres. Se desconoce si esta respuesta es el resultado de propiedades antigénicas específicas o de injurias tisulares inespecíficas, ocasionadas por la exposición de grandes dosis y cantidades de antígenos al tejido linfoide submucoso⁵. Otra posible explicación es que la bronquiolitis folicular sería secundaria a una antigenemia sistémica y, así

pues, formaría parte de una respuesta general linfocítica del pulmón, tal como se ha detectado con la utilización de algunos fármacos como penicilamina⁶, o en asociación a enfermedades del colágeno².

Histológicamente es un proceso que afecta a las vías aéreas (bronquiolos) sin afectación alveolar, con formación en las paredes de nódulos linfoides con centros germinales reactivos rodeados de células linfocitocitarias policlonales y polimorfonucleares, produciéndose estrechamientos de la luz por compresión extrínseca³. En su expansión sigue las rutas linfáticas; las luces bronquiales pueden presentar polimorfonucleares y exudado de fibrina, y no existen depósitos de inmunoglobulinas demostradas por microscopía electrónica. Hay que excluir clínicamente la enfermedad crónica, bronquiectasias, obstrucción proximal, episodios repetidos y linfomas con centros germinales. Morfológicamente hay que excluir fibrosis cicatricial parenquimatosa importante, bronquiectasias y fibrosis intersticial⁷.

En la descripción original de la enfermedad, se distinguen 3 grupos de pacientes: uno asociado a enfermedades del colágeno o autoinmunes, otro con estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida y un tercero de etiología incierta aunque se sugiera una reacción de hipersensibilidad. La clínica es de disnea progresiva, excepto en el segundo grupo en el que predominan los episodios infecciosos. Radiológicamente hay infiltrados intersticiales bilaterales, principalmente reticulares o reticulonodulares. Funcionalmente puede encontrarse desde una exploración normal hasta un cuadro restrictivo, obstructivo o mixto¹.

Nuestra paciente presentaba leucocitosis, hiper-gammaglobulinemia e inmunocomplejos circulantes elevados, hallazgos que se asocian al grupo de las enfermedades autoinmunes; sin embargo, no existía artritis ni otra enfermedad autoinmune manifiesta; tampoco pudo demostrarse la existencia de una alveolitis alérgica, por lo que no puede incluirse en ninguno de los 3 grupos descritos inicialmente.

Hay que hacer el diagnóstico diferencial con la bronquiolitis obliterante, de la que se diferencia por-



que en ésta la infiltración linfoplasmocitaria produce oclusión directa de las luces bronquiales. De la neumopatía intersticial linfoide se diferencia porque en la LIP hay mayor afectación intersticial del infiltrado con linfocitos maduros y no suele seguir rutas linfáticas. Del linfoma linfocítico primario de pulmón en que éste está constituido por un infiltrado de linfocitos inmaduros con atipias y abundantes mitosis, carece de centros germinales, presenta invasión vascular, bronquial y subpleural. De la neumopatía intersticial usual, donde predomina la desestructuración de la morfología pulmonar y la fibrosis pulmonar con distribución parcheada^{7,8}.

El pronóstico está relacionado con la edad, de forma que los pacientes más jóvenes tenían enfermedad pulmonar progresiva; también se relaciona indirectamente con el grupo al que pertenecían, de forma que los pacientes con inmunodeficiencias presentaban peor pronóstico. El tratamiento es similar al de la fibrosis pulmonar con respuesta escasa a los corticoides y a los inmunosupresores.

A pesar del escaso número de pacientes descritos en la literatura, hay que sospechar esta entidad en enfermos con una neumopatía intersticial difusa, sobre todo si coexiste con una enfermedad del colágeno. Esperamos que en un futuro próximo la realización de

biopsias pulmonares mediante toracoscopia sin necesidad de toracotomía permita individualizar e identificar estas entidades con mayor frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yousem S, Colby T, Carrington C. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985; 16: 700-706.
2. Fortoul TI, Cano Valle F, Olivia E, Barrios R. Follicular bronchiolitis in association with connective tissue diseases. *Lung* 1985; 163: 305-314.
3. Thurlbeck W, Miller R, Müller N, Rosenow E. *Diffuse Diseases of the Lung: A Team Approach*. Filadelfia: B.C. Decker, 1991; 203-225.
4. Rogers J, Langstron C, Guerra IC. Pulmonary follicular lymphoid hiperplasia in a child with HTLV-III-related immunodeficiency. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2: 175-178.
5. Sato A, Chida K, Iwata M, Hayakawa H. Study of bronchus-associated lymphoid tissue in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 473-478.
6. Epler GR, Snider GL, Gaensler EA et al. Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease: a possible relation-ship to the use of penicillamine. *JAMA* 1979; 242: 528-532.
7. Katzenstein A, Askin F. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Mayor problems in pathology*. Filadelfia: W.B. Saunders Co., 1990; 290-320.
8. Katzenstein A, Askin F. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Mayor problems in pathology*. Filadelfia: W.B. Saunders Co., 1990; 539-563.